

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat (Ryeqo[®])

Gedeon Richter Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 23.11.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Relugolix-Kombinationstherapie zur symptomatischen Behandlung der Endometriose	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patientinnen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patientin für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patientin für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-13: Risikofaktoren für VTE	30
Tabelle 1-14: Risikofaktoren für ATE	31
Tabelle 1-15: Auswirkungen von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln auf die Relugolix-Exposition ($AUC_{0-\infty}$, C_{max} , in abnehmender Reihenfolge) aus klinischen Studien und Empfehlungen	36
Tabelle 1-16: Nebenwirkungen	40

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATE	Arterielle Thromboembolie
BPD	<i>Bleeding and Pelvic Discomfort</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
E2	Estradiol
EHP	<i>Endometriosis Health Profile</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D-5L	EuroQol-5-Dimensions-5-Level-Fragebogen
ESHRE	<i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	<i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>
IPD	<i>Individual Patient Data</i>
NETA	Norethisteronacetat
NRS	<i>Numerical Rating Scale</i> , Numerische Rating-Skala
OEGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
QoL	<i>Quality of Life</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i> , randomisiert kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SGGG	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
VTE	Venöse Thromboembolie
WHO	<i>World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gedeon Richter Pharma GmbH
Anschrift:	Mergenthalerallee 15–21 65760 Eschborn Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)
Anschrift:	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19–21 1103 Budapest Ungarn

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat
Handelsname:	Ryeqo®
ATC-Code:	H01CC54
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42060 (Relugolix) 27668 (Estradiol-Hemihydrat) 05624 (Norethisteronacetat)
Pharmazentralnummer (PZN)	17367897, 17367928, 17367911
ICD-10-GM-Code	N80.0, N80.1, N80.2, N80.3, N80.4, N80.5, N80.6, N80.8, N80.9
Alpha-ID	I118233 I23835 I23836 I21415 I7298 I7301 I7299 I7297 I7300 I7296 I23834 I7306 I7303 I7302 I78481 I83570 I65290 I7304

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

I7309
I7307
I7310
I7308
I7313
I23564
I7311
I7312
I7314
I21467
I21466
I7316
I7315
I7317
I7318
I19443
I13379
I6949
I6950
I6951
I12430
I13380
I19388
I21906
I119195
I119174
I92573
I23944
I17446
I70092
I23945

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Ryeqo wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose	30.10.2023	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Ryeqo wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.	16.07.2021

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
Zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet nach Auffassung von Gedeon Richter^c		
B	Symptomatische Behandlung der Endometriose	<p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Beschwerdebildes, der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde, der Vortherapien und der Präferenzen der Patientin unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analgetika gemäß WHO-Stufenschema (Stufe 1 und 2) • Hormoneller Therapie mit GnRH-Rezeptoragonisten • Invasiven Behandlungsoptionen
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Eine nähere Erläuterung hierzu findet sich im nachfolgenden Text im hier vorliegenden Abschnitt 1.4.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 22.02.2023 (Vorgangsnummer: 2022-B-296) wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet „Behandlung mäßiger bis starker Schmerzen von Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde“ die folgende zVT benannt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

a) *Patientinnen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Schmerzen von Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde **und die für eine Behandlung mit Dienogest in Frage kommen:***

- *Dienogest*

b) *Patientinnen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Schmerzen von Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde **und die nicht (mehr) für eine Behandlung mit Dienogest in Frage kommen:***

- *GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin)*

Weiterhin enthält die Niederschrift des Beratungsgesprächs den Hinweis, dass davon ausgegangen wird,

„dass für Patientinnen mit Endometriose, die für eine Behandlung mit Relugolix/E2/NETA infrage kommen, zum aktuellen Behandlungszeitpunkt invasive Behandlungsoptionen nicht infrage kommen. Auch wenn Patientinnen im Anwendungsgebiet grundsätzlich für eine chirurgische Intervention infrage kämen, wird unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Relugolix/E2/NETA eine pharmakologische Therapie ist, davon ausgegangen, dass vor der Therapieentscheidung für Relugolix/E2/NETA eine chirurgische Intervention (für den Zeitpunkt) ausgeschlossen wurde“.

Weiterhin wurde ausgeführt,

„dass operative Verfahren durchaus eine mögliche Option im Anwendungsgebiet darstellen, jedoch die hier diskutierte medikamentöse Option [Relugolix/E2/NETA] einen anderen Therapieansatz darstellt. Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird ebenso wie im Rahmen einer klinischen Vergleichsstudie die (Studien-)Population so gewählt, dass die eingeschlossenen Patientinnen für eine medikamentöse Therapie in Frage kommen. Dementsprechend wird der Vergleich gegenüber einer anderen medikamentösen Therapie als sachgerecht erachtet“.

Im Laufe des Zulassungsverfahrens zur Indikationserweiterung der Relugolix-Kombinationstherapie wurde auf Vorschlag der *European Medicines Agency* (Europäische Arzneimittel-Agentur, EMA) das Label für die Relugolix-Kombinationstherapie angepasst bzw. erweitert. Die Relugolix-Kombinationstherapie kann damit nicht nur zur Behandlung von Schmerzen bei Endometriose, sondern darüber hinaus zur symptomatischen Behandlung der Endometriose eingesetzt werden. Das zugelassene Anwendungsgebiet lautet nun wie folgt:

„Ryego wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose“

Aufgrund der Labelanpassung kurz vor Dossiereinreichung wurde kein erneutes G-BA-Beratungsgespräch durchgeführt, um die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet der symptomatischen Behandlung der Endometriose zu erfragen. Da bei dem hier vorliegenden Krankheitsbild der Endometriose Unterleibsschmerzen (in Form der Dysmenorrhoe, nicht-menstruellen Beckenschmerzen und Dyspareunie) das Hauptsymptom darstellen, wird für die nachfolgenden Ausführungen angenommen, dass die Erweiterung des Labels auf die symptomatische Behandlung der Endometriose nicht in einer Änderung der Festlegung der zVT durch den G-BA resultiert hätte.

Abweichend von der Einschätzung des G-BA vertritt Gedeon Richter die Position, dass die zVT im Anwendungsgebiet der „symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose“ für die Nutzenbewertung der Relugolix-Kombinationstherapie eine **patientenindividuelle Therapie** darstellt. Dabei können im Rahmen der patientenindividuellen Therapie Endometriosebedingte Symptome sowohl durch eine medikamentöse Therapie mit **Analgetika** oder **Hormonen** als auch durch **operative Eingriffe** behandelt werden.

Weiterhin ist Gedeon Richter der Auffassung, dass gemäß den in Kapitel 5 § 6 VerfO genannten Kriterien des G-BA zur Bestimmung der zVT der Ausschluss der operativen Verfahren als mögliche Therapieoption im Rahmen der zVT nicht sachgerecht ist.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo[®]) wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose. Am 30.10.2023 erhielt Ryeqo[®] in dieser Indikation die Zulassung durch die Europäische Kommission. Mit der Zulassung ist der medizinische Nutzen bereits belegt. Im hier vorliegenden Dossier wurde der Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber der zVT „Analgetika gemäß WHO-Stufenschema (Stufe 1 und 2)“ im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dargestellt.

Zur Bewertung des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose wurden die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sowie deren meta-analytische Zusammenfassung herangezogen. Bei den 24-wöchigen Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 handelt es sich um multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studien mit identischem Studiendesign. Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie basiert auf patientenrelevanten Endpunkten aus den Kategorien *Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit*.

In der nachfolgenden Tabelle 1-7 sind die in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 erfassten Endpunkte sowie die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung der beiden Studien dargestellt. In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Relugolix-Kombinationstherapie zur symptomatischen Behandlung der Endometriose

Endpunktkategorie Bezeichnung des Endpunktes	Effektschätzer der IPD-Meta-Analyse	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahr- scheinlichkeit
Morbidität			
Schmerzen (gemessen anhand der numerischen Rating-Skala (NRS))			
<i>Blutungsbedingte Schmerzen</i>			
Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen	RR: 2,607 [2,222; 3,058] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
<i>Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen</i>			
Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen	RR: 1,508 [1,318; 1,725] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<i>Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes</i>			
Responder-Analyse: Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes	RR: 1,398 [1,246; 1,568] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<i>Reduktion der Dyspareunie</i>			
Responder-Analyse: Reduktion der Dyspareunie	RR: 1,343 [1,133; 1,591] p-Wert: 0,0006	gering	Beleg
<i>Reduktion des Analgetikabedarfs</i>			
Responder-Analyse: Patientinnen ohne Opioidbedarf	RR: 1,197 [1,121; 1,279] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
Responder-Analyse: Patientinnen ohne Analgetikabedarf	RR: 2,032 [1,702; 2,426] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
<i>Patient Global Impression of Change (PGIC)</i>			
<i>Blutungsbedingte Schmerzen</i>			
Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen	RR: 1,954 [1,679; 2,273] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
<i>Nicht-menstruelle Beckenschmerzen</i>			
Responder-Analyse: PGIC – nicht-menstruelle Beckenschmerzen	RR: 1,567 [1,367; 1,796] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
<i>Dyspareunie</i>			
Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie	RR: 1,878 [1,539; 2,290] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Bezeichnung des Endpunktes	Effektschätzer der IPD-Meta-Analyse	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahr- scheinlichkeit
B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Endometriose-bedingte Schmerzen			
<i>Funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen</i>			
Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen	RR: 1,940 [1,717; 2,193] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
<i>Funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen</i>			
Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht- menstruelle Beckenschmerzen	RR: 1,254 [1,126; 1,396] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<i>Funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie</i>			
Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie	RR: 1,218 [1,042; 1,423] p-Wert: < 0,0001	gering	Beleg
EQ-5D-5L VAS			
Responder-Analyse: EQ-VAS-Score	RR: 1,379 [1,181; 1,611] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Endometriosis-Health-Profile-(EHP-30-)Fragebogen			
<i>EHP-30-Fragebogen: Domäne „Schmerz“</i>			
Domäne „Schmerz“: Responder-Analyse	RR: 1,544 [1,343; 1,777] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
<i>EHP-30-Fragebogen: Domäne „Selbstbestimmung“</i>			
Domäne „Selbstbestimmung“: Responder-Analyse	RR: 1,431 [1,265; 1,620] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<i>EHP-30-Fragebogen: Domäne „emotionales Wohlbefinden“</i>			
Domäne „emotionales Wohlbefinden“: Responder-Analyse	RR: 1,399 [1,199; 1,634] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<i>EHP-30-Fragebogen: Domäne „soziales Umfeld“</i>			
Domäne „soziales Umfeld“: Responder-Analyse	RR: 1,408 [1,210; 1,638] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<i>EHP-30-Fragebogen: Domäne „Selbstbild“</i>			
Domäne „Selbstbild“: Responder-Analyse	RR: 1,376 [1,176; 1,609] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<i>EHP-30-Fragebogen: Gesamtbewertung</i>			
Gesamtbewertung: Responder-Analyse	RR: 1,426 [1,248; 1,630] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Bezeichnung des Endpunktes	Effektschätzer der IPD-Meta-Analyse	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahr- scheinlichkeit
EHP-30-Fragebogen: Modul „Berufstätigkeit“			
Modul „Berufstätigkeit“: Responder-Analyse	RR: 1,455 [1,265; 1,672] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
Sicherheit			
Gesamtraten			
UE	RR: 1,076 [0,992; 1,168] p-Wert: 0,0783	Zusatznutzen/ Schadens- potenzial nicht belegt	-
Schwere UE	RR: 1,257 [0,699; 2,262] p-Wert: 0,4437	Zusatznutzen/ Schadens- potenzial nicht belegt	-
Schwerwiegende UE	RR: 1,326 [0,564; 3,116] p-Wert: 0,5165	Zusatznutzen/ Schadens- potenzial nicht belegt	-
Therapieabbrüche aufgrund von UE	RR: 1,574 [0,775; 3,197] p-Wert: 0,2061	Zusatznutzen/ Schadens- potenzial nicht belegt	-
EQ-5D-5L: EuroQol-5-Dimensions-5-Level-Fragebogen; NRS: Numerische Rating-Skala; UE: Unerwünschtes Ereignis; EHP-30-Fragebogen: Endometriosis-Health-Profile-(EHP-30-)Fragebogen; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala (<i>Visual Analogue Scale</i>)			

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Symptomatische Behandlung der Endometriose	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Ergebnisse der in diesem Dossier dargestellten Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 und deren meta-analytische Zusammenfassung belegen die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo[®]) zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose.

Bei Endometriose finden sich endometriumartige Zellen außerhalb der Gebärmutter Schleimhaut (Endometrium). Dabei unterliegen die Endometriosezellen, wie auch das physiologische Endometriumgewebe selbst, dem hormonellen Zyklus. Dementsprechend begleitet diese chronisch-inflammatorische Erkrankung betroffene Frauen meist über ihre gesamte reproduktionsfähige Lebensphase.

Leitsymptome der Endometriose sind krampfartige, oftmals unerträgliche und langandauernde Regelschmerzen (Dysmenorrhoe), sowie chronische zyklische aber auch azyklische Unterbauchschmerzen. Während zu Beginn der Erkrankung die Schmerzen zunächst vor allem zyklisch auftreten, können diese bei ausbleibender Therapie chronifizieren. Außerdem entwickeln viele Patientinnen aufgrund der chronischen Unterbauchschmerzen sekundäre Verspannungen der Beckenbodenmuskulatur, die die Schmerzen noch verstärken. Darüber hinaus berichten Patientinnen von Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) sowie je nach Lokalisation der Endometrioseherde auch von weiteren Beschwerden. Die durch die Endometriose verursachten Symptome, insbesondere die immer wiederkehrenden, sehr starken Schmerzen, können die betroffenen Frauen massiv belasten und die Lebensqualität der Patientinnen deutlich einschränken. So wirken sich die Endometriose-assoziierten Beschwerden negativ auf das Selbstwertgefühl, die Partnerschaft und Sexualität, aber auch auf die berufliche Entwicklung sowie die gesamte Familien- und Lebensplanung der betroffenen Patientinnen aus. Dabei haben betroffene Frauen bis zur Diagnosestellung oftmals einen langen Leidensweg hinter sich, der sich vom Auftreten der ersten Beschwerden bis zur tatsächlichen Diagnose der Endometriose über viele Jahre erstrecken kann.

Da es sich bei der Endometriose um eine chronische Erkrankung handelt, werden Therapien benötigt, die eine hohe Wirksamkeit und Sicherheit bieten und langfristig eingesetzt werden können. Ziel der Therapie sollte insbesondere eine deutliche Schmerzlinderung und damit einhergehend eine spürbare Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen sein.

Als medikamentöse, für die Behandlung der Endometriose in Deutschland zugelassene Therapien stehen bisher nur das Gestagen Dienogest, welches als Erstlinientherapie eingesetzt wird, sowie die GnRH-Rezeptoragonisten zur Verfügung. Aufgrund ihres ausgeprägten Nebenwirkungsprofils eignen sich GnRH-Rezeptoragonisten allerdings nicht für eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

langfristige Therapie. Außerdem erreicht ein relevanter Anteil der Patientinnen mit den bisherigen Optionen keine ausreichende Schmerzfreiheit bzw. bricht aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie frühzeitig ab. So spricht circa ein Drittel der Patientinnen nicht auf eine Therapie mit Gestagenen an.

Ein wirksame Behandlungsoption, die zu einer deutlichen Linderung der Endometriosebedingten Schmerzen führt und die Notwendigkeit von operativen Eingriffen verzögert oder deren Anzahl verringert, stellt daher einen erheblichen medizinischen Bedarf dar.

Die hier dargestellten Studien SPIRIT 1, SPIRIT 2 sowie deren IPD-Meta-Analyse demonstrieren, dass die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo[®]) eine effektive, sehr gut verträgliche, medikamentöse Therapieoption „zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose“ darstellt. So ergibt sich unter Berücksichtigung aller in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 erfassten Endpunkte sowie deren meta-analytischen Zusammenfassung ein erheblicher Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo[®]). Der Zusatznutzen basiert auf Vorteilen in den Endpunktkategorien *Morbidität* und *gesundheitsbezogene Lebensqualität* bei einem gleichzeitig sehr guten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. In der Zusammenschau aller Endpunkte demonstriert die IPD-Meta-Analyse, dass unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo[®]) eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT „Analgetika gemäß WHO-Stufenschema (Stufe 1 und 2)“ erreicht wird. Dies zeigt sich in einer spürbaren Reduktion der Endometriosebedingten Symptome, insbesondere der durch die Endometriose verursachten Schmerzen, und damit einhergehend einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen. In der Gesamtabwägung zeigt sich unter der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo[®]) somit eine weitgehende und langfristige Freiheit von schwerwiegenden bzw. schweren Symptomen gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV. Die Studienergebnisse von SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind dabei auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. So wurden 64 % der eingeschlossenen Patientinnen in Studienzentren in Europa und weitere 21,5 % der Patientinnen in Nordamerika behandelt.

Unter Berücksichtigung des sehr guten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils liegt daher für die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo[®]) zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde, ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** vor.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Gemäß der Zulassung von Ryeqo[®] wird die Relugolix-Kombinationstherapie angewendet „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose“.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Da es sich bei der Endometriose um eine chronische Erkrankung handelt, werden Therapien benötigt, die eine hohe Wirksamkeit und Sicherheit bieten und langfristig eingesetzt werden können. Ziel der Therapie sollte eine Reduktion von Rezidiven, eine Vermeidung von operativen Maßnahmen, und vor allem eine deutliche Schmerzlinderung und damit einhergehend eine Erhöhung der Lebensqualität der Patientinnen sein.

Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie stehen den Patientinnen gemäß der gemeinsamen S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) und der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) sowie der aktuellen europäischen Leitlinie der *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) sowohl Analgetika, als auch Hormone und Operationen zur Behandlung von Schmerzen bei Endometriose zur Verfügung.

Als medikamentöse, für die Behandlung der Endometriose in Deutschland zugelassene Therapien sind bisher nur das Gestagen Dienogest, welches als Erstlinientherapie eingesetzt wird, sowie die GnRH-Rezeptoragonisten verfügbar. Aufgrund ihres ausgeprägten Nebenwirkungsprofils eignen sich GnRH-Rezeptoragonisten allerdings nicht für eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

langfristige Therapie. Außerdem erreicht ein relevanter Anteil der Patientinnen mit den bisherigen Optionen keine ausreichende Schmerzfreiheit bzw. bricht aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie frühzeitig ab. So treten bei circa 5 % der Patientinnen depressive Verstimmungen unter Dienogest auf. Weiterhin spricht circa ein Drittel der Patientinnen nicht ausreichend auf eine Behandlung mit Gestagenen an.

Neben den medikamentösen Behandlungsoptionen stehen auch verschiedene operative Therapieformen zur Verfügung, die eine wichtige Säule bei der Behandlung von Endometriose-bedingten Symptomen darstellen. Insbesondere für Patientinnen mit einer langen Krankengeschichte bzw. fehlendem Ansprechen auf medikamentöse Therapien stehen bisher nur operative Behandlungsoptionen zur Verfügung. Nicht zuletzt aufgrund der Verlagerung der reproduktiven Phase in das höhere Lebensalter wünschen sich betroffene Patientinnen außerdem zunehmend organerhaltende, nichtinvasive Therapieoptionen, dabei sind medikamentöse Therapieansätze von besonderem Interesse. Geeignete Therapieoptionen sind dabei stark von der persönlichen Situation und den Präferenzen der Patientinnen abhängig. So sollte unbedingt ein bestehender Kinderwunsch bzw. eine noch nicht abgeschlossene Familienplanung in die Entscheidung für eine Therapieoption einbezogen werden.

Zusammenfassend besteht somit ein großer ungedeckter klinischer Bedarf an wirksamen, sicheren und gut verträglichen medizinischen Behandlungen für Endometriose, die längerfristig eingesetzt werden können. Es besteht daher ein hoher therapeutischer Bedarf an medikamentösen Therapieoptionen, die langfristig zur Behandlung dieser chronischen Erkrankung angewandt werden können.

Deckung des therapeutischen Bedarfes durch die Relugolix-Kombinationstherapie

Relugolix ist ein oral verfügbarer GnRH-Rezeptorantagonist, der in Kombination mit Estradiol und Norethisteronacetat entwickelt wurde (Relugolix-Kombinationstherapie: 40 mg Relugolix, 1 mg E2 und 0,5 mg NETA). Die Relugolix-Kombinationstherapie ist indiziert zur „symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose“. Die Add-Back-Therapie mit E2 reduziert dabei die Nebenwirkungen des GnRH-Rezeptorantagonisten Relugolix insbesondere im Hinblick auf die Knochenmineraldichte und die vasomotorischen Symptome (wie z. B. Hitzewallungen); die Zugabe von NETA dient der Vorbeugung einer Endometriumhyperplasie. Die Behandlung mit Ryego[®], die langfristig angewandt werden kann, führt zu einer spürbaren Reduktion Endometriose-bedingter Schmerzen – hierzu zählen die Dysmenorrhoe, nicht-menstruelle Beckenschmerzen sowie die Dyspareunie – und damit einhergehend zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patientinnen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Symptomatische Behandlung der Endometriose	8.163 – 13.925

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patientinnen in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patientinnen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patientinnen in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Symptomatische Behandlung der Endometriose	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Erheblich (Wahrscheinlichkeit: Beleg)	8.163 – 13.925

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patientin für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patientin in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Symptomatische Behandlung der Endometriose	1.109,30 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patientin für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
B	Symptomatische Behandlung der Endometriose	Analgetika			
		<i>Stufe 1^b</i>			
		Ibuprofen Tabletten	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Patientenindividuell	
		Naproxen Tabletten		Patientenindividuell	
		Metamizol Tabletten		Patientenindividuell	
		Paracetamol Tabletten		Patientenindividuell	
		Diclofenac Tabletten magensaftresistent		Patientenindividuell	
		<i>Stufe 2^b</i>			
		Tramadol Retardkapseln	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Patientenindividuell	
		Tilidin/Naloxon Retardtabletten		Patientenindividuell	
		Hormonelle Therapien			
		<i>Gestagene</i>			
		Dienogest ^c Tabletten	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	184,33 €	
		<i>GnRH-Rezeptoragonisten^d</i>			
		Goserelin (Zoladex [®] -GYN) Implantat	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit	2.581,46 €	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Leuprorelin (Trenantone [®] -Gyn bzw. Enantone [®] -Gyn) Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel	symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	1.774,72 € – 1.813,08 €	
	Triptorelin (Decapeptyl-Gyn) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension (Retardformulierung in Fertigspritze)		2.739,24 €	
	Nafarelin (Synarela [®]) Nasenspray		2.325,83 € – 4.472,75 €	
	Buserelin (Metrelef [®]) Nasenspray		2.361,66 € – 4.554,63 €	
	Spanne GnRH-Rezeptoragonisten		1.774,72 € – 4.554,63 €	
	Add-Back-Therapie bei Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten ^e			
	Tibolon Tabletten	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	291,94 €	
	Estradiol ^f (Dermestril [®]) Transdermales Pflaster		81,40 € – 101,75 €	
	Estradiol (Gynokadin [®] Dosiergel) Gel, <i>in Kombination mit</i> Progesteron (Utrogest [®]) Weichkapseln		105,78 € – 282,08 €	214,14 € – 409,12 €
	Spanne Add-Back-Therapie		81,40 € – 409,12 €	
	Spanne GnRH-Rezeptoragonisten mit Add-Back-Therapie		1.856,12 € – 4.963,75 €	
	Invasive Behandlungsoptionen^g			
	Hysterektomie	Erwachsene Frauen im gebärfähigen	4.506,69 € – 5.380,50 €	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Andere Eingriffe an Uterus und Adnexen	Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	3.396,62 € – 3.941,80 €
		Spanne Hysterektomie und Andere Eingriffe an Uterus und Adnexen		3.396,62 € – 5.380,50 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Jeweils entsprechend dem WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie. Es handelt sich hierbei um keine abschließende Auflistung der möglichen Wirkstoffe.</p> <p>c: Dienogest wird hier nur ergänzend dargestellt, um die vom G-BA festgelegte zVT abzubilden. Nach Auffassung von Gedeon Richter wird Dienogest im Rahmen der Erstlinientherapie eingesetzt und stellt damit keine geeignete Therapieoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.</p> <p>d: Gemäß deutscher S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Endometriose“ kann die Behandlung mit den GnRH-Rezeptoragonisten für die Therapiedauer von einem Jahr durchgeführt werden, sofern die Patientinnen gleichzeitig eine Add-Back-Therapie erhalten. Da es sich bei der Endometriose um eine chronische Erkrankung mit anhaltendem Therapiebedarf handelt, wird entsprechend die maximal mögliche Behandlungsdauer angesetzt.</p> <p>e: Aufgrund des Nebenwirkungsprofils der GnRH-Rezeptoragonisten (bspw. Reduktion der Knochendichte) sollte, wenn eine Behandlungsdauer von 6 Monaten überschritten wird, eine Add-Back-Therapie verabreicht werden. Die Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten ist somit additiv mit den Kosten der GnRH-Rezeptoragonisten zu verrechnen. Es handelt sich lediglich um eine exemplarische Darstellung, es existiert keine Standardbehandlung für die Add-Back-Therapie, vielmehr erfolgt diese patientenindividuell.</p> <p>f: Gemäß Fachinformation sollte bei Frauen mit intaktem Uterus unabhängig vom gewählten Regime der Estrogenbehandlung der Zusatz eines Gestagens über mindestens 12 bis 14 Tage pro Zyklus durchgeführt werden. Gemäß Fachinformation können als Gestagenzusatz z. B. Norethisteron, Norethisteronacetat, Medroxyprogesteronacetat oder Progesteron eingesetzt werden.</p> <p>g: Es handelt sich hierbei um eine exemplarische, nicht abschließende Auflistung. Die Eingriffe im Anwendungsgebiet der Endometriose können je nach Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde stark variieren. Eine detaillierte Herleitung der invasiven Behandlungsoptionen erfolgt in Modul 3 in Abschnitt 3.3.3.</p> <p>E2: Estradiol; GnRH: <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>; NETA: Norethisteronacetat.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anforderungen an die Diagnostik

Es bestehen laut Fachinformation keine speziellen Anforderungen an die Diagnostik.

Anwendungsgebiet

Ryeqo wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur:

- Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen
- Symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC)

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Ryeqo muss von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Diagnose und Behandlung von Uterusmyomen und/oder Endometriose erfahren ist.

Dosierung

Eine Tablette Ryeqo wird täglich in etwa zur selben Tageszeit, unabhängig von den Mahlzeiten, eingenommen. Die Tabletten sollen nach Bedarf mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC).

Knochendichteverlust und Osteoporose

Nach 1 Jahr Behandlung wird ein Dual-Röntgen-Absorptiometrie-(DXA-)Scan empfohlen. Bei Patientinnen mit Risikofaktoren für Osteoporose oder Knochendichteverlust wird vor dem Beginn der Behandlung mit Ryeqo ein DXA-Scan empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

Beginn der Behandlung

Vor dem Beginn der Behandlung mit Ryeqo muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Behandlungsbeginn muss die erste Tablette innerhalb von 5 Tagen nach Einsetzen der Menstruationsblutung eingenommen werden. Wird die Behandlung an einem anderen Tag des Menstruationszyklus begonnen, können zunächst unregelmäßige und / oder starke Blutungen auftreten.

Ryeqo kann ohne Unterbrechung eingenommen werden. Das Absetzen der Behandlung sollte in Betracht gezogen werden, wenn bei der Patientin die Menopause beginnt, da die Symptome sowohl der Uterusmyome als auch der Endometriose mit Beginn der Menopause bekanntlich zurückgehen.

Empfängnisverhütende Eigenschaften

Vor Beginn der Behandlung müssen sämtliche hormonelle Kontrazeptiva abgesetzt werden, da die begleitende Anwendung hormoneller Kontrazeptiva kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3 der SmPC).

Nach Beginn der Einnahme von Ryeqo sollten für mindestens 1 Monat nichthormonelle Methoden zur Empfängnisverhütung angewendet werden.

Nach mindestens einmonatiger Anwendung hemmt Ryeqo bei Frauen, die die empfohlene Dosis einnehmen, den Eisprung und gewährleistet eine ausreichende Empfängnisverhütung.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, dass der Eisprung nach Absetzen der Behandlung rasch wieder auftritt. Daher muss vor dem Absetzen der Behandlung mit der Patientin ein Gespräch über geeignete Verhütungsmethoden geführt werden; darüber hinaus muss unmittelbar nach dem Absetzen der Behandlung mit der Anwendung einer anderen Verhütungsmethode begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

Ausgelassene Tabletten

Wird eine Tablette ausgelassen, muss die ausgelassene Tablette schnellstmöglich eingenommen werden, anschließend wird am nächsten Tag die Tablette zum üblichen Zeitpunkt eingenommen.

Wenn 2 oder mehr Tabletten an aufeinanderfolgenden Tagen ausgelassen werden, kann der Empfängnisschutz verringert sein. Für die nächsten 7 Tage der Behandlung ist eine nichthormonelle Verhütungsmethode zu verwenden (siehe Abschnitt 4.6 der SmPC).

Besondere Patientengruppen***Ältere Patientinnen***

Es gibt in den Anwendungsgebieten keinen relevanten Nutzen von Ryeqo bei älteren Patientinnen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Eingeschränkte Nierenfunktion***

Bei Patientinnen mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung von Ryeqo nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist eine Dosisanpassung von Ryeqo nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC). Ryeqo ist bei Frauen mit schwerer Lebererkrankung kontraindiziert, wenn sich die Leberwerte nicht normalisiert haben (siehe Abschnitt 4.3 der SmPC).

Kinder und Jugendliche

Es gibt bei der Behandlung der Symptome von Uterusmyomen keinen relevanten Nutzen von Ryeqo bei Kindern unter 18 Jahren.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ryeqo zur Behandlung der Endometriose ist bei Kindern unter 18 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Ryeqo kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tabletten sollten bei Bedarf mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der SmPC genannten sonstigen Bestandteile.
- Bestehende oder frühere venöse thromboembolische Erkrankung (z. B. tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie).
- Bestehende oder frühere arterielle thromboembolische kardiovaskuläre Erkrankung (z. B. Myokardinfarkt, apoplektischer Insult, ischämische Herzkrankheit).
- Bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombinmangel oder aktivierte Protein-C(APC)-Resistenz, einschließlich Faktor-V-Leiden (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC)).
- Bekannte Osteoporose.
- Kopfschmerzen mit fokalen neurologischen Symptomen oder Migräne mit Aura (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige Malignome (z. B. der Brust oder der Geschlechtsorgane).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Bestehende oder vorausgegangene (benigne oder maligne) Lebertumoren (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, sofern sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben.
- Schwangerschaft, vermutete Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der SmPC).
- Blutungen unbekannter Ursache im Genitalbereich.
- Begleitende Anwendung hormoneller Kontrazeptiva.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ryeqo darf nur nach sorgfältiger diagnostischer Abklärung verordnet werden.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Ryeqo muss eine vollständige Anamnese (einschließlich Familienanamnese) erhoben werden. Der Blutdruck muss gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3 der SmPC) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC) orientiert. Während der Behandlung müssen regelmäßige Kontrolluntersuchungen gemäß der klinischen Standardpraxis erfolgen.

Vor Beginn der Behandlung mit Ryeqo müssen sämtliche hormonellen Kontrazeptiva abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3 der SmPC). Nach Beginn der Behandlung sollten für mindestens 1 Monat nichthormonelle Methoden der Empfängnisverhütung angewendet werden. Vor der Behandlung bzw. Wiederaufnahme der Behandlung mit Ryeqo muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Risiko für thromboembolische Erkrankungen

Die Einnahme von Arzneimitteln, die ein Estrogen und ein Gestagen enthalten, erhöht das Risiko einer arteriellen oder venösen Thromboembolie (ATE oder VTE) gegenüber der Nichtanwendung.

Das Risiko für das Auftreten einer ATE/VTE unter Ryeqo wurde nicht ermittelt. Ryeqo enthält Estrogen und Gestagen in einer Dosis, die unterhalb der Dosis von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva liegt. Sie werden zusammen mit Relugolix, einem Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH-)Rezeptorantagonisten, der die Bildung von Estrogen und Progesteron in den Ovarien hemmt, verabreicht. Die Estradiol-Werte im Serum liegen im Bereich der frühen Follikelphase (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).

Bei Auftreten einer ATE/VTE muss die Behandlung sofort beendet werden. Ryeqo ist kontraindiziert bei Frauen mit vorausgegangener oder bestehender venöser oder arterieller thromboembolischer Erkrankung (siehe Abschnitt 4.3 der SmPC).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Risikofaktoren für venöse Thromboembolie (VTE)

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Frauen, die estrogen- und gestagenhaltige Präparate anwenden, kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle 1-13 unten).

Tabelle 1-13: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index [BMI] über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI erheblich zu.
Längere Immobilisierung, größere Operationen oder schweres Trauma	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Arzneimittels (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre)	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition muss die Frau zur Beratung an einen Spezialisten überwiesen werden, bevor eine Entscheidung über die Anwendung des Arzneimittels getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch-entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6-wöchigen Dauer des Wochenbetts muss beachtet werden (Informationen zu „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6 der SmPC).

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und den Arzt darüber zu informieren, dass sie Ryego anwenden.

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose können folgende Symptome auftreten:

- unilaterale Schwellung des Beins und / oder Fußes oder entlang einer Beinvene
- Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur bei Stehen oder Gehen bemerkt wird
- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein

Bei einer Lungenembolie können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens
- plötzlich auftretender Husten, möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- stechender Brustschmerz
- starke Benommenheit oder Schwindelgefühl
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag

Einige dieser Symptome (z. B. „Kurzatmigkeit“, „Husten“) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende und weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen).

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

Epidemiologische Studien haben die Anwendung von Estrogen- / Gestagen-Produkten mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt) oder apoplektischen Insult (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Arterielle thromboembolische Ereignisse können tödlich verlaufen.

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen bei Frauen, die estrogen- und gestagenhaltige Präparate anwenden, kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle 1-14 unten).

Tabelle 1-14: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn sie das Arzneimittel anwenden möchten.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index [BMI] über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu.
Familiäre Vorbelastung (ATE) bei einem Geschwister- oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung des Arzneimittels getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung des Arzneimittels (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes

Symptome einer ATE

Beim Auftreten von Symptomen ist den Frauen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und den Arzt darüber zu informieren, dass sie Ryeqo anwenden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche im Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite
- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen
- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten
- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen
- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke hin.

Bei einem Myokardinfarkt können folgende Symptome auftreten:

- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums
- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm oder Bauch ausstrahlende Beschwerden
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge

Risiko von Knochenschwund

Nach einer anfänglichen, klinisch nicht relevanten Abnahme der Knochendichte (BMD) stabilisierte sich diese nach 12–24 Wochen der Behandlung und blieb danach stabil (gemessen bis zu 2 Jahren). Die durchschnittliche Abnahme der BMD während des ersten Behandlungsjahres mit Ryego betrug 0,69 %.

Allerdings wurden bei 21 % der Patienten Abnahmen von > 3 % beobachtet. Daher wird nach den ersten 52 Behandlungswochen sowie danach je nach Bedarf ein DXA-Scan empfohlen. Je nach Grad der Veränderung der BMD müssen Nutzen und Risiken von Ryego möglicherweise neu abgewogen werden.

Der Nutzen und die Risiken von Ryego bei Patientinnen mit einer niedrig-traumatischen Fraktur in der Anamnese oder anderen Risikofaktoren für Osteoporose oder Knochendichteverlust, einschließlich der Einnahme von Arzneimitteln, die die BMD beeinflussen können, sollten vor Beginn der Behandlung abgewogen werden. Bei diesen Patientinnen wird vor dem Beginn der Behandlung mit Ryego die Durchführung eines DXA-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Scans empfohlen. Die Anwendung von Ryeqo sollte nicht begonnen werden, wenn das mit dem BMD-Verlust verbundene Risiko den möglichen Nutzen der Behandlung übersteigt.

Lebertumoren oder Lebererkrankung

Ryeqo ist kontraindiziert bei Frauen mit benignen oder malignen Lebertumoren oder Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben (siehe Abschnitt 4.3 der SmPC). Bei Auftreten von Ikterus ist die Behandlung abzubrechen.

In klinischen Studien trat bei < 1 % der mit Ryeqo behandelten Studienteilnehmerinnen eine asymptomatische, vorübergehende Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) im Serum über mindestens das 3-Fache des oberen Referenzbereichs auf. Bei akuten Auffälligkeiten der Leberfunktionswerte ist möglicherweise das Absetzen der Behandlung mit Ryeqo erforderlich, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Exposition von Relugolix ist bei Patientinnen mit mäßiger oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion erhöht (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC), es ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC). Die Menge von Relugolix, die durch Hämodialyse abgebaut wird, ist nicht bekannt.

Veränderungen im Menstruationsmuster

Die Exposition von Relugolix ist bei Patientinnen mit mäßiger oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion erhöht (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC), es ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC). Die Menge von Relugolix, die durch Hämodialyse abgebaut wird, ist nicht bekannt.

Empfängnisverhütende Eigenschaften von Ryeqo

Ryeqo bietet eine ausreichende Empfängnisverhütung, wenn es mindestens über einen Monat angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC). Frauen im gebärfähigen Alter müssen jedoch darauf hingewiesen werden, dass der Eisprung nach Absetzen der Behandlung rasch wieder auftritt. Daher muss unmittelbar nach dem Absetzen der Behandlung mit der Anwendung einer anderen Verhütungsmethode begonnen werden.

Herabgesetzte Erkennbarkeit einer Schwangerschaft

Bei Frauen, die Ryeqo einnehmen, kommt es häufig zu Amenorrhö oder einer Verringerung der Menge, Intensität oder Dauer der Menstruationsblutung.

Aufgrund dieser Veränderung im Menstruationsmuster kann es sein, dass eine Schwangerschaft nicht rechtzeitig erkannt wird. Bei Verdacht auf eine Schwangerschaft muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden und bei einer bestätigten Schwangerschaft muss die Behandlung abgebrochen werden.

*Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Prolaps oder Ausstoßung eines Uterusmyoms*

Submuköse Uterusmyome treten häufig auf (bei 15 % bis 20 % der Frauen mit Uterusmyomen) und bei manchen kann es dazu kommen, dass sie durch die Zervix prolabieren oder ausgestoßen werden, was manchmal vorübergehend stärkere Uterusblutungen zur Folge haben kann. Frauen, bei denen bekannt ist oder vermutet wird, dass sie submuköse Uterusmyome haben, müssen auf die Möglichkeit eines Prolaps oder einer Ausstoßung eines Uterusmyoms hingewiesen werden, wenn sie mit Ryego behandelt werden, und sollten sich an ihren Arzt wenden, wenn schwere Blutungen wieder auftreten, nachdem die Blutungssymptome unter der Behandlung mit Ryego nachgelassen haben.

Depression

Submuköse Uterusmyome treten häufig auf (bei 15 % bis 20 % der Frauen mit Uterusmyomen) und bei manchen kann es dazu kommen, dass sie durch die Zervix prolabieren oder ausgestoßen werden, was manchmal vorübergehend stärkere Uterusblutungen zur Folge haben kann. Frauen, bei denen bekannt ist oder vermutet wird, dass sie submuköse Uterusmyome haben, müssen auf die Möglichkeit eines Prolaps oder einer Ausstoßung eines Uterusmyoms hingewiesen werden, wenn sie mit Ryego behandelt werden, und sollten sich an ihren Arzt wenden, wenn schwere Blutungen wieder auftreten, nachdem die Blutungssymptome unter der Behandlung mit Ryego nachgelassen haben.

Hypertonie

Bei Frauen, die mit Ryego behandelt werden, wurde ein geringfügiger Anstieg des Blutdrucks berichtet, klinisch relevante Anstiege sind jedoch selten. Sollte jedoch während der Anwendung von Ryego eine langanhaltende klinisch relevante Hypertonie auftreten, sollten die Hypertonie behandelt und der Nutzen einer Fortführung der Therapie geprüft werden. Wird die Behandlung mit Ryego abgesetzt, kann die Anwendung wieder aufgenommen werden, wenn unter antihypertensiver Therapie normotensive Werte erzielt werden können.

Erkrankung der Gallenblase

Es wurde berichtet, dass Erkrankungen der Gallenblase, Cholelithiasis und Cholezystitis bei der Anwendung von Estrogenen und Gestagenen, darunter auch Ryego, auftreten oder sich verschlechtern. Der Nachweis eines Zusammenhangs mit Ryego ist jedoch nicht eindeutig.

Labortests

Die Anwendung von Estrogenen und Gestagenen kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich der biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, der Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z. B. des corticosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Die Veränderungen liegen im Allgemeinen im normalen Laborbereich.

Lactose

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Empfehlungen zu Wechselwirkungen mit Ryeqo beruhen auf Bewertungen von Wechselwirkungen der einzelnen Bestandteile.

Mögliche Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Bestandteile von Ryeqo

Relugolix

Orale P-Glykoprotein-(P-gp-)Inhibitoren:

Die begleitende Anwendung von Ryeqo mit oralen P-gp-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Relugolix ist ein Substrat von P-gp (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC), und in einer Interaktionsstudie mit Erythromycin, einem P-gp- und moderaten Cytochrom-P450-(CYP)-3A4-Inhibitor, waren die Fläche unter der Kurve (AUC) und die maximale Konzentration (C_{max}) von Relugolix um das 4,1-Fache bzw. um das 3,8-Fache erhöht. Die begleitende Anwendung von P-gp-Inhibitoren kann die Exposition von Relugolix erhöhen. Dazu gehören u. a. bestimmte Antiinfektiva (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Gentamicin, Tetracyclin), Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol), Antihypertensiva (z. B. Carvedilol, Verapamil), Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Dronedaron, Propafenon, Chinidin), Arzneimittel gegen Angina pectoris (z. B. Ranolazin), Ciclosporin, HIV- und HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir, Telaprevir). Wenn eine begleitende Anwendung mit ein- oder zweimal täglich oral einzunehmenden P-gp-Inhibitoren (z. B. Azithromycin) unvermeidlich ist, ist Ryeqo zuerst einzunehmen und der P-gp-Inhibitor mindestens 6 Stunden danach einzunehmen, außerdem sollten die Patientinnen häufiger auf Nebenwirkungen hin überwacht werden.

Starke Cytochrom-P450-3A4-(CYP3A4-) und/oder P-gp-Induktoren:

Die begleitende Anwendung von Ryeqo mit starken CYP3A4- und/oder P-gp-Induktoren wird nicht empfohlen. In einer klinischen Interaktionsstudie mit Rifampicin, einem starken CYP3A4- und P-gp-Induktor, waren C_{max} und AUC von Relugolix um 23 % bzw. 55 % reduziert. Arzneimittel, die eine starke CYP3A4- und/oder P-gp-Induktion bewirken, wie Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Topiramal, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Oxcarbazepin, Felbamat), Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Griseofulvin); Johanniskraut (*Hypericum perforatum*); Bosentan und HIV- oder HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir, Boceprevir, Telaprevir) und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Efavirenz), können die Plasmakonzentrationen von Relugolix verringern und zu einer Abnahme der therapeutischen Wirkung führen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CYP3A4-Inhibitoren:

Die begleitende Anwendung von Relugolix mit starken CYP3A4-Inhibitoren ohne P-gp-Inhibition (Voriconazol) erhöhte die Exposition von Relugolix nicht in klinisch relevanter Weise. Darüber hinaus zeigte sich in einer klinischen Interaktionsstudie, dass die begleitende Verabreichung mit Atorvastatin, einem schwachen CYP3A4-Enzyminhibitor, die Exposition von Relugolix nicht in klinisch relevanter Weise verändert.

Die Auswirkungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln auf die Relugolix-Exposition aus klinischen Studien sowie Empfehlungen sind in Tabelle 1-15 zusammengefasst.

Tabelle 1-15: Auswirkungen von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln auf die Relugolix-Exposition ($AUC_{0-\infty}$, C_{max} , in abnehmender Reihenfolge) aus klinischen Studien und Empfehlungen

Dosierschema des wechselwirkenden Arzneimittels	Dosierschema von Relugolix	Änderung der $AUC_{0-\infty}$ von Relugolix	Änderung der C_{max} von Relugolix	Empfehlung
Erythromycin 500 mg QID, Mehrfachdosen	40 mg Einzeldosis	↑ 4,1-fach	↑ 3,8-fach	Die gleichzeitige Anwendung von Ryeqo mit Erythromycin und anderen oralen P-gp-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Falls die gleichzeitige Anwendung mit ein- oder zweimal täglich verabreichten oralen P-gp-Inhibitoren (z. B. Azithromycin) unvermeidbar ist, wird Ryeqo zuerst eingenommen und der P-gp-Inhibitor frühestens 6 Stunden später; die Patientinnen sind engmaschiger auf Nebenwirkungen zu überwachen.
Azithromycin 500 mg Einzeldosis	120 mg Einzeldosis**	↑ 1,5-fach	↑ 1,6-fach	
Azithromycin 500 mg Einzeldosis 6 Stunden nach der Einnahme von Relugolix		↑ 1,4-fach	↑ 1,3-fach	
Voriconazol 200 mg BID, multiple Dosen	40 mg Einzeldosis	51 % ↑	21 % ↑	Für die gleichzeitige Anwendung von Relugolix und CYP3A4-Inhibitoren ohne P-gp-Inhibition werden keine Dosisanpassungen empfohlen.
Fluconazol 200 mg QD, multiple Dosen	40 mg Einzeldosis	19 % ↑	44 % ↑	
Atorvastatin 80 mg QD, multiple Dosen	40 mg Einzeldosis	5 % ↓	22 % ↓	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Rifampicin 600 mg QD, multiple Dosen	40 mg Einzeldosis	55 % ↓	23 % ↓	Die gleichzeitige Anwendung von Ryeqo mit Rifampicin und anderen kombinierten P-gp- und starken CYP3A4-Induktoren wird nicht empfohlen, da die Wirksamkeit der Relugolix- Komponente in Ryeqo reduziert sein kann.
<p>* Daten, die als x-fache Veränderung angegeben sind, stellen ein Verhältnis zwischen gemeinsamer Anwendung und Relugolix alleine dar. Daten, die als prozentuale Veränderung angegeben sind, stellen den prozentualen Unterschied im Vergleich zu Relugolix alleine dar.</p> <p>** Für weitere Einzelheiten siehe Fachinformation von Orgovyx; die Auswirkung auf die 40 mg-Dosis wurde nicht untersucht, ist aber vermutlich höher</p> <p>Eine Zunahme wird mit „↑“ dargestellt, eine Abnahme mit „↓“.</p> <p>AUC = area under curve (Fläche unter der Kurve); C_{max} = maximale Konzentration; QD = einmal täglich; BID = zweimal täglich; TID = dreimal täglich; QID = viermal täglich</p>				

Estradiol und Norethisteronacetat*CYP3A4-Inhibitoren:*

Arzneimittel, die die Aktivität hepatischer arzneimittelmetabolisierender Enzyme hemmen, z. B. Ketoconazol, können die zirkulierenden Konzentrationen der Estrogen- und Norethisteron-Komponenten in Ryeqo erhöhen.

CYP-Enzyminduktoren:

Der Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen kann durch die begleitende Anwendung von Substanzen erhöht werden, von denen bekannt ist, dass sie arzneimittelmetabolisierende Enzyme, insbesondere Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren, wie z. B. Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz). Ritonavir, Telaprevir und Nelfinavir sind zwar als starke Inhibitoren bekannt, aber sie sind auch Induktoren und können die Exposition von Estrogenen und Gestagenen verringern.

Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen beeinflussen. Klinisch kann eine Erhöhung des Estrogenstoffwechsels zu einer verminderten Wirksamkeit im Hinblick auf den Schutz vor Knochendichteverlust führen. Daher wird eine langfristige begleitende Anwendung von Leberenzyminduktoren mit Ryeqo nicht empfohlen.

Mögliche Auswirkungen der Bestandteile von Ryeqo auf andere Arzneimittel*Relugolix:*

Relugolix ist ein schwacher Induktor von CYP3A4. Nach begleitender Anwendung mit einer täglichen Dosis Relugolix von 40 mg waren AUC und C_{max} von Midazolam, einem empfindlichen CYP3A4-Substrat, um 18 % bzw. 26 % vermindert. Basierend auf der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

klinischen Studie mit Midazolam werden jedoch keine klinisch relevanten Auswirkungen von Relugolix auf andere CYP3A4-Substrate erwartet.

Relugolix ist ein Inhibitor des brustkrebsresistenten Proteins (BCRP) *in vitro*, daher wurde eine Interaktionsstudie mit Rosuvastatin, einem BCRP- und organisch-anionentransportierenden Polypeptid-1B1(OATP1B1)-Substrat, durchgeführt. Nach begleitender Verabreichung mit einer täglichen 40-mg-Dosis Relugolix waren AUC und C_{max} von Rosuvastatin um 13 % bzw. 23 % vermindert. Die Effekte werden nicht als klinisch relevant angesehen, und daher wird keine Dosisanpassung von Rosuvastatin bei begleitender Anwendung empfohlen. Die klinischen Auswirkungen von Ryeqo auf andere BCRP-Substrate wurden nicht untersucht, und die Relevanz für andere BCRP-Substrate ist unbekannt.

Relugolix kann in der 40-mg-Dosis eine Sättigung des intestinalen P-gp hervorrufen, da Relugolix in der Dosisspanne von 10 – 120 mg eine über-dosisproportionale Pharmakokinetik aufweist, wodurch es zu einer verringerten Resorption begleitend angewendeter Arzneimittel, die P-gp-sensitive Substrate sind, kommen könnte. Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Dabigatranetexilat (P-gp-Substrat) bei gleichzeitiger Anwendung von Relugolix beobachtet; klinisch bedeutsame Auswirkungen von Relugolix auf andere P-gp-Substrate werden nicht erwartet.

Estradiol und Norethisteronacetat:

Arzneimittel mit Estrogenen und Gestagenen können den Metabolismus bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Dementsprechend können die Plasmakonzentrationen bei Anwendung von Ryeqo entweder ansteigen (z. B. Ciclosporin) oder abfallen (z. B. Lamotrigin). Eine Dosisanpassung dieser Arzneimittel kann erforderlich sein.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*Frauen im gebärfähigen Alter:*

Ryeqo hemmt bei Frauen, die die empfohlene Dosis einnehmen, den Eisprung und sorgt für eine ausreichende Empfängnisverhütung. Die Anwendung einer nichthormonellen Verhütungsmethode wird für 1 Monat nach Beginn der Behandlung und für 7 Tage nach 2 oder mehr ausgelassenen aufeinanderfolgenden Dosen empfohlen. Die begleitende Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der SmPC).

Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass nach dem Absetzen der Behandlung die Ovulation rasch wieder auftritt. Vor dem Absetzen der Behandlung muss daher ein Gespräch mit der Patientin über eine geeignete Verhütungsmethode stattfinden; darüber hinaus muss unmittelbar nach dem Absetzen der Behandlung mit der Anwendung einer anderen Verhütungsmethode begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Schwangerschaft:*

Bisher liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Relugolix bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass eine Exposition gegenüber Relugolix zu Beginn der Schwangerschaft das Risiko einer frühen Fehlgeburt erhöhen kann (siehe Abschnitt 5.3 der SmPC). Auf Grundlage der pharmakologischen Effekte können unerwünschte Wirkungen auf die Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden.

Ryeqo ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der SmPC). Die Behandlung muss bei Eintritt einer Schwangerschaft abgebrochen werden.

Das Risiko für schädliche Effekte bei Kindern von Frauen, die unbeabsichtigt während der Frühphase der Schwangerschaft Estrogene und Gestagene zur oralen Empfängnisverhütung angewendet haben, scheint kaum bis nicht erhöht zu sein. Das erhöhte Risiko einer VTE während der postpartalen Periode muss bei der Wiederaufnahme der Behandlung mit Ryeqo berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

Stillzeit:

Ergebnisse aus präklinischen Studien deuten darauf hin, dass Relugolix in die Milch von laktierenden Ratten ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3 der SmPC). Es liegen keine Daten zu Relugolix oder seiner Metaboliten in der Muttermilch oder seinen Auswirkungen auf den gestillten Säugling vor. Nachweisbare Mengen von Estrogen und Gestagen wurden in der Muttermilch bei Frauen festgestellt, die eine Therapie mit Estrogen und Gestagen erhielten. Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Säuglinge können nicht ausgeschlossen werden.

Während der Anwendung von Ryeqo (siehe Abschnitt 4.3 der SmPC) und 2 Wochen nach dem Absetzen von Ryeqo ist das Stillen kontraindiziert.

Fertilität:

Ryeqo hemmt die Ovulation und führt häufig zu einer Amenorrhö. Die Ovulation und die Menstruationsblutung treten nach Absetzen der Behandlung rasch wieder auf (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ryeqo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkungen*Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:*

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patientinnen, die wegen Uterusmyomen oder Endometriose behandelt wurden, waren Kopfschmerzen (13,2 %), Hitzewallungen (10,3 %) und Uterusblutungen (5,8 %).

Die in Tabelle 1-16 aufgelisteten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse klassifiziert. Die Nebenwirkungen sind innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen nach absteigendem Schweregrad dargestellt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1-16: Nebenwirkungen

Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Reizbarkeit Libido vermindert*
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Schwindel
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hitzewallung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit
Gelegentlich	Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig	Alopezie Hyperhidrosis Nächtliche Schweißausbrüche
Gelegentlich	Angioödem Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Arthralgie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Uterusblutung** Vulvovaginale Trockenheit
Gelegentlich	Mamma-Zyste Uterine Ausstoßung eines Myoms
* Einschließlich Libido vermindert, Libidoverlust und Libidostörung	
** Einschließlich Menorrhagie (starke Menstruationsblutung), Metrorrhagie (Zwischenblutung), vaginale Blutung, Uterusblutung, Polymenorrhö und Menstruation unregelmäßig	

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V der SmPC aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Einzeldosen von Relugolix bis zu 360 mg (das 9-Fache der empfohlenen klinischen Dosis von 40 mg) waren bei gesunden Männern und Frauen im Allgemeinen gut verträglich.

Überdosierungen bis zum 2-Fachen der empfohlenen Dosis wurden während der klinischen Entwicklung von Relugolix in Kombination mit Estradiol und Norethisteronacetat ohne Berichte über Nebenwirkungen beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung wird eine unterstützende Behandlung empfohlen. In welcher Menge Relugolix, Estradiol oder Norethisteron durch eine Hämodialyse eliminiert werden, ist nicht bekannt.

Es wurden keine schwerwiegenden Krankheitssymptome nach akuter Einnahme hoher Dosen estrogenhaltiger Präparate bei Kleinkindern gemeldet. Eine Überdosierung von Estradiol und Norethisteronacetat kann Übelkeit und Erbrechen hervorrufen und bei Frauen zu einer Abbruchblutung führen.