# Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat (Ryeqo®)

Gedeon Richter Pharma GmbH

# Modul 3 B

Symptomatische Behandlung der Endometriose

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

		Seite
Tabellenv	erzeichnis	2
Abbildun	gsverzeichnis	4
Abkürzur	ngsverzeichnis	5
3 Mod	lul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Be	estimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1	Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
3.1.2	Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
3.1.3	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	
3.1.4	Referenzliste für Abschnitt 3.1	22
3.2 A	nzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	25
3.2.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	
3.2.2	Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	32
3.2.4	Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation	46
3.2.5	Angabe der Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem	
	Zusatznutzen	
	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	
	Referenzliste für Abschnitt 3.2	
	osten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	
3.3.1	Angaben zur Behandlungsdauer	70
3.3.2	Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die	
	zweckmäßige Vergleichstherapie	
3.3.3	Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßig	_
	Vergleichstherapie	
3.3.4	Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
3.3.5	Angaben zu Jahrestherapiekosten	
3.3.6	Angaben zu Versorgungsanteilen	
3.3.7	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	
3.3.8	Referenzliste für Abschnitt 3.3	
	nforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	
3.4.1	Anforderungen aus der Fachinformation	
	Bedingungen für das Inverkehrbringen	
3.4.3	Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsa	
	des Arzneimittels	
3.4.4	Informationen zum Risk-Management-Plan	
	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	
	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	
	Referenzliste für Abschnitt 3.4	140
	ngaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen	
	ewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b	
	tz 5 SGB V	
3.5.1	Referenzliste für Abschnitt 3.5	143

## **Tabellenverzeichnis**

Se	eite
Tabelle 3-1: Eingriffe an Patientinnen im Alter von 15 bis unter 50 Jahren mit der	20
Hauptdiagnose N80 im Jahr 2021	
Tabelle 3-2: rASRM-Score und rASRM-Stadium [4]	
Tabelle 3-3: ENZIAN-Klassifikation [4, 9]	
Tabelle 3-4: Studien zur Prävalenz der Endometriose	. 39
Tabelle 3-5: N94 – Schmerz und andere Zustände im Zusammenhang mit den weiblichen Genitalorganen und dem Menstruationszyklus [82]	. 43
Tabelle 3-6: Ableitung der Prävalenz der behandlungsbedürftigen, symptomatischen Endometriose in Deutschland – Patientinnen mit mäßigen bis starken Schmerzen von Endometriose	. 45
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation	
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patientinnen zwischen 18 und 49 Jahren mit der Diagnose Endometriose und verlinkter, medikamentöser Therapie für das Jahr 2021	. 50
Tabelle 3-9: Anzahl der Krankenhauspatientinnen im Alter von 15 bis unter 50 Jahren mit der Hauptdiagnose Endometriose für das Jahr 2021	. 51
Tabelle 3-10: DRG-Statistik zu Endometriose-bedingten invasiven Verfahren in Deutschland für das Jahr 2021	. 53
Tabelle 3-11: Anzahl der Eingriffe bei vollstationären Patientinnen im Alter von 15 bis unter 50 Jahren mit der Hauptdiagnose Endometriose für das Jahr 2021	. 54
Tabelle 3-12: Ermittlung der Anzahl der GKV-Patientinnen im Alter von 15 bis unter 50 Jahren mit Rezidiv nach einem operativen Eingriff	. 55
Tabelle 3-13: Bestimmung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation basierend auf den Daten des IQVIA <sup>TM</sup> Disease Analyzer sowie der deutschen Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes	. 56
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	. 59
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	. 71
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patientin pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	. 80
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patientin (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	. 84
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	. 93
Tabelle 3-19: Häufigste Hauptdiagnosen bei Endometriose (InEK, 2021)	. 97
Tabelle 3-20: Häufigste OPS-Codes (InEK, 2021)	. 97

Tabelle 3-21: Häufigste DRGs bei den operativen Maßnahmen bei Endometriose (InEK, 2021)	98
Tabelle 3-22: Stationäre Kosten der invasiven Maßnahmen	
Tabelle 3-23: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	. 100
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	104
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patientin)	. 108
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patientin)	. 111
Tabelle 3-28: Risikofaktoren für VTE	. 126
Tabelle 3-29: Risikofaktoren für ATE	. 127
Tabelle 3-30: Auswirkungen von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln auf die Relugolix-Exposition (AUC <sub>0-∞</sub> , C <sub>max</sub> , in abnehmender Reihenfolge) aus klinischen Studien und Empfehlungen	. 132
Tabelle 3-31: Nebenwirkungen bei Patientinnen mit Uterusmyomen und Endometriose	. 136
Tabelle 3-32: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	. 139
Tabelle 3-33: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	. 139
Tabelle 3-34: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	. 142

# Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Patientenindividuelle Therapie in der Indikation Endometriose [19]	14
Abbildung 3-2: Schematische Übersicht zur Schmerztherapie gemäß dem Stufenschema der WHO	31
Abbildung 3-3: Herleitung der Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation von	<i></i> 7
Ryego <sup>®</sup>	5 /

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung		
AFS	American Fertility Society		
AGE	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie		
AGEM	Arbeitsgemeinschaft Endometriose		
ALT	Alanin-Aminotransferase		
ASRM	American Society for Reproductive Medicine		
ATE	Arterielle Thromboembolie		
BMD	Bone Mineral Density, Knochendichte		
BMG	Bundesministerium für Gesundheit		
BMI	Body-Mass-Index		
СТ	Computertomographie		
DGPFG	Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe		
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe		
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie		
E2	Estradiol		
EMA	European Medicines Agency		
EPAR	European Public Assessment Report		
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology		
EU	Europäische Union		
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss		
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung		
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone		
HAS	Haute Autorité de Santé		
ICD International Statistical Classification of Diseases and Health Problems,			
	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme		
IU	International Unit		
KOK	Kombinierte orale Kontrazeptiva		
LE	Lungenembolie		
MRT	Magnetresonanztomographie		

NETA	Norethisteronacetat			
NICE	National Institute for Health and Care Excellence			
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika			
OEGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe			
RCT	Randomized Controlled Trial, randomisiert kontrollierte Studie			
SGB	Sozialgesetzbuch			
SGGG	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe			
TIE	Tiefinfiltrierende Endometriose			
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose			
VTE	Venöse Thromboembolie			
WHO	World Health Organization,			
	Weltgesundheitsorganisation			
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie			

#### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

#### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
- 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
- 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
- 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Relugolix ist ein oraler *Gonadotropin-Releasing-Hormone-*(GnRH-)Rezeptorantagonist, der in Kombination mit Estradiol (E2) und Norethisteronacetat (NETA) entwickelt wurde. Die erstmalige Zulassung für die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) durch die Europäische Kommission erfolgte am 16.07.2021 zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter [1]. Am 30.10.2023 wurde

Ryeqo® nun auch die Zulassung für die symptomatische Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose erteilt [2].

Entsprechend wird im vorliegenden Dossier der Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) dargestellt.

Im Anwendungsgebiet der "symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose" [3] ist aus Sicht von Gedeon Richter die angezeigte zweckmäßige Vergleichstherapie eine **patientenindividuelle Therapie**. Dabei können im Rahmen der patientenindividuellen Therapie Endometriose-bedingte Symptome wie sehr starke Unterleibsschmerzen sowohl durch eine medikamentöse Therapie mit **Analgetika oder Hormonen** als auch durch **operative Eingriffe** behandelt werden.

Zusammenfassend ergibt sich somit nach Auffassung von Gedeon Richter die folgende zVT für die Relugolix-Kombinationstherapie im hier vorliegenden Anwendungsgebiet:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Beschwerdebildes, der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde, der Vortherapien und der Präferenzen der Patientin unter Auswahl von:

- Analgetika gemäß WHO-Stufenschema (Stufe 1 und 2)
- Hormoneller Therapie mit GnRH-Rezeptoragonisten
- Invasiven Behandlungsoptionen

#### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema "zweckmäßige Vergleichstherapie" stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 22.02.2023 (Vorgangsnummer: 2022-B-296) wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für das damals vorläufige Anwendungsgebiet "Behandlung mäßiger bis starker <u>Schmerzen</u> von Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde" die folgende zVT benannt [4]:

- 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" [4].

#### 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" [4].

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 [3]. Das zugelassene Anwendungsgebiet lautet nun wie folgt [3]:

"Ryeqo 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 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 [5], 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.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema "zweckmäßige Vergleichstherapie" nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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" [3] für die Nutzenbewertung der Relugolix-Kombinationstherapie eine **patientenindividuelle Therapie** darstellt. Dabei können im Rahmen der patientenindividuellen Therapie Endometriose-bedingte Symptome sowohl durch eine medikamentöse Therapie mit **Analgetika** oder **Hormonen** als auch durch **operative Eingriffe** behandelt werden.

Dementsprechend ist Gedeon Richter weiterhin auch 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.

#### Begründung der Position

Die nachfolgend dargestellte Bestimmung der zVT erfolgt anhand der in Kapitel 5 § 6 VerfO genannten Kriterien des G-BA.

#### 1. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Zugelassen zur Behandlung der Endometriose sind das Gestagen Dienogest sowie die GnRH-Rezeptoragonisten Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Nafarelin und Triptorelin [6-11].

Eine Zulassung zur Behandlung der Dysmenorrhoe (Menstruationsschmerzen) besitzen das Gestagen Chlormadinon, das Nichtopioid-Analgetikum Paracetamol (in einer

Wirkstoffkombination mit Butylscopolamin), sowie das nicht steroidale Antirheumatikum (NSAR) Ibuprofen [12-14].

Weiterhin wird davon ausgegangen, dass (unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassung) Arzneimittel, die zur Behandlung von Schmerzen gemäß des Stufenschemas (Stufe 1 und Stufe 2) der *World Health Organization* (WHO) indiziert sind [15], ebenfalls als Arzneimittel im hier vorliegenden Anwendungsgebiet zu werten sind.

Es wurden keine Arzneimittel identifiziert, die zur Behandlung spezifischer Symptome wie chronischem Unterbauchschmerz, der Dysurie (Schmerzen bei der Blasenentleerung) oder Dyspareunie (Schmerzen beim Geschlechtsverkehr) zugelassen sind.

#### 2. Nichtmedikamentöse Behandlungen

In diesem Abschnitt werden nichtmedikamentöse Behandlungen im Anwendungsgebiet, die im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sind, dargestellt. So stehen neben den medikamentösen Behandlungsoptionen auch verschiedene operative Therapieformen zur Verfügung, die eine wichtige Säule bei der Behandlung von Endometriose-bedingten Symptomen, insbesondere von Schmerzen, darstellen [16]. In Einklang mit der Einschätzung von Gedeon Richter wurden auch in der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2022-B-296 unter Kriterium 2 die invasiven Verfahren, die gemäß G-BA zur operativen Entfernung der Endometrioseherde eingesetzt werden können, benannt [4].

Das operative Vorgehen richtet sich dabei nach der Entität der Endometriose [16], die Operationen können teilweise sehr komplex sein. Wenn möglich, sollten Endometrioseherde laparoskopisch, also minimal-invasiv, entfernt werden. Beim Vorliegen von sehr ausgedehnten Befunden können aber auch Operationen mittels Laparotomie, also einer Eröffnung der Bauchhöhle, notwendig sein. Gegebenenfalls kann bei einem ausgeprägten Beschwerdebild auch eine Hysterektomie, also die Entfernung der Gebärmutter und / oder Adnexektomie (einoder beidseitige Entfernung des Eileiters und des Eierstocks) angezeigt sein, um eine Reduktion der Endometriose-bedingten Schmerzen zu erreichen.

Darüber hinaus gibt es weitere nichtmedikamentöse Verfahren, die im Rahmen eines HTA-Berichts des IQWiG untersucht und hinsichtlich ihrer Schmerzlinderung bei Endometriose bewertet wurden [17]. Es wurden verschiedene Verfahren wie beispielsweise die Akupunktur oder auch die transkutane elektrische Nervenstimulation bewertet. Allerdings kommt der HTA-Bericht zu dem Schluss, dass bisher noch nicht genügend Evidenz für eine abschließende Bewertung der untersuchten Verfahren vorliegt [17].

#### 3. Beschlüsse, Bewertungen und Empfehlungen des G-BA zur zVT im Indikationsgebiet

In diesem Abschnitt werden Beschlüsse, Bewertungen oder Empfehlungen des G-BA oder Berichte des IQWiG zu den möglichen Vergleichstherapien berücksichtigt.

Gemäß § 137h SGB V wurde eine Bewertung zu folgender Methode durchgeführt: "Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung der

Endometriose des Uterus". Im Rahmen dieses Verfahrens wurde festgestellt, dass diese Methode basierend auf der vorliegenden Evidenz kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet [18].

Es liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V vor.

Zusammenfassend liegen im hier relevanten Anwendungsgebiet bisher noch keine abgeschlossenen Bewertungen des patientenrelevanten Nutzens von anderen Arzneimitteln oder von nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen vor.

#### 4. Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse

Zur Bestimmung des allgemeinen Stands der medizinischen Erkenntnisse wurde eine umfassende Leitlinienrecherche sowie eine freie Internetsuche durchgeführt. Es wurde zunächst die gemeinsame 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) identifiziert [16]. Weiterhin wurde die aktuelle europäische Leitlinie der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) zur Indikation Endometriose identifiziert [19]. Außerdem wurden die Leitlinien des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [20] sowie der französischen Gesundheitsbehörde (Haute Autorité de santé, HAS) [21] als relevant eingestuft. Es werden nachfolgend insbesondere die Therapieempfehlungen der gemeinsamen S2k-Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG sowie der ESHRE aufgrund ihrer Aktualität (2020 bzw. 2022) und ihrer Relevanz für den deutschen Versorgungskontext herangezogen. Insgesamt zeigt sich ein hoher Konsens zwischen den Leitlinien.

Zusätzlich wurden die Empfehlungen der WHO zur Schmerztherapie berücksichtigt [15]. Im Rahmen einer freien Internetrecherche wurde außerdem eine Informationsbroschüre des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit dem Titel "Endometriose" sowie eine dazugehörige Entscheidungshilfe für betroffene Patientinnen identifiziert [5, 22]. Diese Dokumente wurden aufgrund ihrer fundierten, regelmäßig aktualisierten Aussagen zu Therapieoptionen ebenfalls herangezogen.

#### Allgemeine Empfehlungen

Unterleibsschmerzen (auch bezeichnet als Beckenschmerzen) stellen das Hauptsymptom bei Patientinnen mit Endometriose dar [5]. Dabei kann eine Reduktion der Endometriose-bedingten Schmerzen sowohl durch eine medikamentöse Therapie mit Analgetika und / oder Hormonen als auch durch einen operativen Eingriff bzw. durch eine Kombination der verschiedenen Behandlungsoptionen erreicht werden [16, 23]. Bei der Behandlung der Endometriose sollte stets eine patientenindividuelle Therapieplanung erfolgen [16]. Es gilt, verschiedene Faktoren wie das Beschwerdebild, die Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde, Vortherapien sowie die Präferenzen der Patientin zu berücksichtigen, um für die betroffene Patientin das bestmögliche therapeutische Vorgehen zu identifizieren [16, 19].

So empfiehlt die deutsche S2k-Leitlinie "Diagnostik und Therapie der Endometriose" eine individuelle Therapieplanung:

"Hier müssen Beschwerden, Familienplanung und mögliche Organdestruktion berücksichtigt werden, um eine **individuelle Therapieplanung** erstellen zu können [...]. Die jeweilige Therapieform oder Maßnahme ist nach Abwägung von Nutzen-Risiko und unter Berücksichtigung der Kontraindikation zu wählen." [16].

Auch die Leitlinie des NICE zur Endometriose empfiehlt Gynäkologinnen und Gynäkologen eine Endometriosebehandlung anzubieten, die sich an den Symptomen, Präferenzen und Prioritäten der Patientin orientiert und nicht am Stadium der Endometriose:

"Offer endometriosis treatment according to woman's symptoms, preferences and priorities, rather than the stage of the endometriosis." [20]

Gleichermaßen fasst auch die ESHRE-Leitlinie zusammen, dass bei Patientinnen mit Endometriose-assoziierten Schmerzen die Therapieentscheidung patientenindividuell getroffen werden sollte (siehe Abbildung 3-1). Dabei werden innerhalb dieser patientenindividuellen Therapie sowohl Analgetika als auch Hormone und Operationen in der ESHRE-Leitlinie zur Behandlung von Schmerzen bei Endometriose als gleichwertige Behandlungsoptionen benannt. Diese Therapieoptionen können in allen Behandlungslinien patientenindividuell angewandt werden [19].

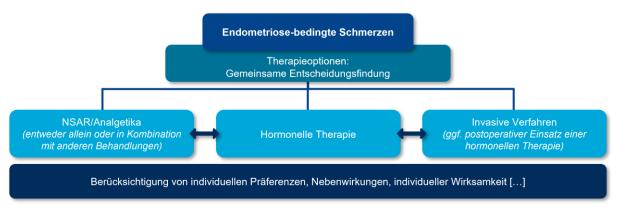


Abbildung 3-1: Patientenindividuelle Therapie in der Indikation Endometriose [19].

Die schematische Darstellung der Therapieempfehlungen wurde entsprechend den Angaben in der ESHRE-Leitlinie erstellt [19].

Im Rahmen des G-BA-Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2022-B-206) wurden auch Fachgesellschaften involviert und zur zVT befragt. So wird in der gemeinsamen Stellungnahme der DGGG, der Arbeitsgemeinschaft Endometriose (AGEM) der DGGG, der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) der DGGG, der Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPFG) und der Deutschen Schmerzgesellschaft ausgeführt, dass die Behandlungsentscheidungen "in Absprache mit der Patientin in Abhängigkeit von den bisherigen Therapien [...], weiteren Beschwerden und der Lebenssituation der Patientin" getroffen werden sollten [4]. Die

befragten Fachgesellschaften bestätigen somit die Auffassung von Gedeon Richter, dass die zVT im Anwendungsgebiet der Endometriose eine patientenindividuelle Therapie darstellt.

Therapieziel sollte dabei immer sein, die Patientin möglichst langfristig von Endometriosebedingten Symptomen insbesondere den mit der Erkrankung einhergehenden Schmerzen zu befreien, um so eine spürbare Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Frauen zu erzielen [16].

Arzneimittelanwendungen zur symptomatischen Behandlung der Endometriose

#### Analgetika

Da Unterleibsschmerzen wie Dysmenorrhoe, nicht-menstruelle Beckenschmerzen und Dyspareunie das Hauptsymptom bei Patientinnen mit Endometriose darstellen [5], werden Analgetika zur symptomatischen Behandlung dieser Schmerzen eingesetzt. Bisher wurde die Wirksamkeit von Analgetika bei Endometriose-bedingten Schmerzen nur in einigen wenigen Studien untersucht, dagegen ist die Wirksamkeit bei der Behandlung der Dysmenorrhoe besser belegt [24-26]. Im Allgemeinen wird empfohlen, sich bei der Behandlung von Endometriose-bedingten Schmerzen an der Leitlinie der WHO zur Schmerztherapie und dem entsprechenden Stufenschema zu orientieren (vgl. Abbildung 3-2) [27]. Gemäß den Empfehlungen der WHO sollten zur Schmerzbehandlung zunächst Analgetika der ersten Stufe eingesetzt werden. Hierzu zählen beispielsweise NSAR wie Ibuprofen [15, 27]. Diese besitzen neben ihrer analgetischen auch eine antiinflammatorische Wirkung, die dazu beitragen kann, das Endometriose-bedingte Entzündungsgeschehen zu hemmen [28]. Außerdem können weitere Nichtopioid-Analgetika wie Paracetamol eingesetzt werden [15, 27]. Bei unzureichendem Ansprechen kann auch eine Kombination von Analgetika zur Schmerzreduktion eingesetzt werden [27].

Wird keine ausreichende Schmerzlinderung mit den genannten Analgetika erzielt, kann der Einsatz von Opioidanalgetika (Stufe 2 des WHO-Stufenschemas zur Schmerztherapie), gegebenenfalls in Kombination mit einem Nichtopioid-Analgetikum, notwendig sein (vgl. hierzu auch Abschnitt 3.2.1) [27, 29].

#### Hormonelle Therapieoptionen

Die Wirkung der hormonellen Behandlungen basiert auf einer Unterbrechung des Estrogenund damit zyklusabhängigen Wachstums der Endometrioseherde durch die Induktion einer Amenorrhoe (Ausbleiben der Menstruation) [16]. Um eine dauerhafte, therapeutische Amenorrhoe zu erreichen, sollte daher die hormonelle Therapie ohne Unterbrechung erfolgen [16]. Zu den hormonellen Therapieoptionen zählen Gestagene (Dienogest), kombinierte orale Kontrazeptiva (off label), sowie GnRH-Rezeptoragonisten [16, 30].

Die gemeinsame S2k-Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG empfiehlt zunächst als Erstlinientherapie ein geeignetes Gestagen einzusetzen [16]:

"In der symptomatischen medikamentösen Therapie der Endometriose sollte als Erstliniensubstanz ein geeignetes Gestagen (z. B. Dienogest) eingesetzt werden."

Derzeit stellt Dienogest das einzige in Deutschland zur Therapie der Endometriose zugelassene Gestagen dar. Die Einnahme sollte, wie bereits beschrieben, ohne Unterbrechung erfolgen [16]. Da Ryego® gemäß Label aber erst nach Versagen einer Erstlinientherapie indiziert ist, kommt Dienogest nicht als zVT im hier vorliegenden Anwendungsgebiet infrage. Vielmehr ist davon auszugehen, dass alle Patientinnen mit Endometriose entsprechend den Vorgaben der S2k-Leitlinie zunächst mit Dienogest behandelt werden und folglich erst nach Therapieversagen bzw. nicht ausreichendem Ansprechen auf die Behandlung mit Dienogest für eine Behandlung Ryego® infrage kommen. werden weitere Off label Gestagene Levonorgestrel Medroxyprogesteronacetat (subkutane Injektion) oder auch (als Intrauterinsystem; "Spirale") eingesetzt, diese besitzen allerdings ausschließlich eine Zulassung zur Kontrazeption [31, 32]. Darüber hinaus ist der Einsatz einer Gestagen-haltigen Spirale bei Endometriose bisher ausschließlich als ergänzende Therapie nach operativer Entfernung der Endometrioseherde untersucht [5]. Lediglich das Gestagen Chlormadinon besitzt zumindest eine Zulassung zur Behandlung der Dysmenorrhoe [14]. Es liegt aber keine Evidenz für Chlormadinon in der Indikation Endometriose vor.

Im Rahmen einer hormonellen Behandlung werden gemäß S2k-Leitlinie GnRH-Rezeptoragonisten als Zweitlinientherapie als einzige zugelassene hormonelle Therapieoption im Anwendungsgebiet empfohlen [16, 19]. Die Anwendung von GnRH-Rezeptoragonisten zur symptomatischen Behandlung der Endometriose ist vor allem für Patientinnen sinnvoll, die durch die Behandlung mit Gestagenen wie Dienogest keine ausreichende Linderung ihrer Beschwerden erreichen konnten [16, 33]. GnRH-Rezeptoragonisten führen dabei zu einer Linderung Endometriose-bedingter Schmerzen [16]. Die Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten sollte aufgrund des Nebenwirkungsprofils (klimakterische Beschwerden, Risiko eines Verlusts der Knochendichte), sofern keine gleichzeitige Add-Back-Therapie durchgeführt wird, auf einen Zeitraum von sechs Monaten beschränkt werden [7, 10]. Wird eine geeigneten Add-Back-Therapie ergänzend angewandt, kann die Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten im Einklang mit der S2k-Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG aber auf eine Dauer von bis zu 12 Monaten erhöht werden [7, 16].

Kombinierte orale Kontrazeptiva können gemäß S2k-Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG neben den GnRH-Rezeptoragonisten ebenfalls in der Zweitlinientherapie nach Versagen eines Gestagenmonopräparats (Dienogest) eingesetzt werden [5]. Hierbei handelt es sich allerdings um einen **Off-Label-Use**. Zusätzlich gilt es zu beachten, dass zur symptomatischen Behandlung der Endometriose die Einnahme unbedingt im "Langzyklus" erfolgen sollte, um eine Blutungsfreiheit zu erzielen [5]. Weiterhin ist die Datenlage hinsichtlich des Einsatzes kombinierter oraler Kontrazeptiva im vorliegenden Anwendungsgebiet stark eingeschränkt [16]. Außerdem deuten bisherige Forschungsergebnisse darauf hin, dass die enthaltene Estrogenkomponente zu einer Erhöhung der Rezidivrate führen kann und zudem Endometriosebedingte Symptome durch die Einnahme der kombinierten oralen Kontrazeptiva lediglich maskiert werden, während die Erkrankung aber fortschreitet [16, 34]. So wurde ein stark erhöhtes Risiko für eine tief infiltrierende Endometriose bei Frauen festgestellt, die in der Vergangenheit kombinierte orale Kontrazeptiva wegen einer primären Dysmenorrhoe eingenommen hatten [35].

Zusammenfassend liegen somit für Patientinnen in der Zweitlinientherapie bisher keine zugelassenen medikamentösen Behandlungsoptionen vor, die im Gegensatz zu den GnRH-Rezeptoragonisten auch langfristig eingesetzt werden können. Dies ist insbesondere im Hinblick auf den chronischen Charakter der Endometriose relevant. So stellen die GnRH-Rezeptoragonisten mit einer maximalen Anwendung von einem Jahr (mit gleichzeitiger Add-Back-Therapie) keine langfristige Therapieoption für Patientinnen mit Endometriose dar. Dies sollte in der Herleitung der zVT entsprechend berücksichtigt werden. So gilt es auch für Patientinnen, die bereits die maximale Therapiedauer mit GnRH-Rezeptoragonisten ausgeschöpft haben bzw. nicht ausreichend auf die Therapie mit GnRH-Rezeptoragonisten ansprechen oder bei denen Kontraindikationen vorliegen, eine geeignete Therapieoption zu benennen.

#### Operative Eingriffe

Die operativen Eingriffe bieten eine solche Therapieoption und stellen einen entscheidenden Baustein in der Behandlung von Endometriose-bedingten Schmerzen dar [16, 29, 36]. So werden im Rahmen einer individuellen Therapieentscheidung immer auch invasive Behandlungsmethoden genannt. So empfiehlt die ESHRE-Leitlinie [19]:

"It is recommended to offer surgery as one of the options to reduce endometriosis-associated pain."

Weiterhin können gemäß ESHRE-Leitlinie operative Therapieoptionen im Falle eines Rezidivs eingesetzt werden [19]:

"[...] surgery can be offered to treat recurring pain symptoms in women with endometriosis"

Welche Therapie am besten geeignet ist, entscheidet die Patientin in Zusammenarbeit mit ihrer Gynäkologin oder ihrem Gynäkologen [22]. Zur Identifikation der individuell am besten geeigneten Therapie können Patientinnen auch die Entscheidungshilfe des IQWiG, die als Behandlungsoptionen sowohl medikamentöse Therapien (Analgetika, Hormone) als auch operative Verfahren nennt, heranziehen [22]. Hierbei wird keine Behandlungsoption präferiert dargestellt, vielmehr werden verschiedene Aspekte (wie beispielsweise Belastung durch die Beschwerden, Vortherapien, Lokalisation der Herde, Alter der Patientinnen, Kinderwunsch, weitere Erkrankungen) angeführt, die in die Therapieentscheidung einfließen. Während eine Entfernung der Gebärmutter nur für Patientinnen ohne Kinderwunsch indiziert ist, ist die operative Entfernung von Endometriose-Herden laut Entscheidungshilfe für die meisten Frauen mit Endometriose geeignet [22].

Bemerkenswerterweise konnte in den vergangenen Jahren ein grundlegender Paradigmenwechsel hinsichtlich des Einsatzes der operativen Verfahren zur Behandlung Endometriose-bedingter Symptome beobachtet werden [37]. So wurde bisher eine adäquate medikamentöse Therapie häufig erst nach Diagnosesicherung mittels Laparoskopie eingeleitet. Zwar sollte in solchen Fällen die Laparoskopie bereits als Therapieversuch genutzt werden, oftmals stellte die Laparoskopie jedoch keine gut geplante Operation dar, sondern wurde

lediglich zur histologischen Sicherung durchgeführt [27]. Dagegen gilt heute die Empfehlung, dass möglichst frühzeitig mit einer medikamentösen Therapie begonnen werden sollte [16, 27, 37]. Im Anschluss an die Durchführung einer umfassenden Anamnese, einer gynäkologischen Tastuntersuchung und einer ausführlichen Diagnostik sollte die Behandlung mit einem Gestagen (z. B. Dienogest) im Rahmen der Erstlinientherapie ohne Verzögerung gestartet werden [27]. Wird unter Behandlung mit einem Gestagen kein ausreichendes Ansprechen erzielt, kann dann im Rahmen einer Zweitlinientherapie eine komplett sanierende Operation gemeinsam mit der Patientin als Therapieoption erwogen werden.

Die Relevanz der operativen Verfahren zur Behandlung Endometriose-bedingter Schmerzen nach Versagen einer Erstlinientherapie wurde vom G-BA auch im Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2022-B-296 bestätigt [4]. Dennoch wurden die invasiven Verfahren nicht als mögliche Therapieoption im Rahmen der zVT durch den G-BA benannt [4]. Dieser Ausschluss der operativen Verfahren als mögliche Therapieoption im Rahmen der zVT ist aber nach Auffassung von Gedeon Richter gemäß den in Kapitel 5 § 6 VerfO genannten Kriterien des G-BA zur Bestimmung der zVT nicht sachgerecht.

So 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" [4].

#### Der G-BA führt außerdem weiter aus,

"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" [4].

Dagegen vertritt Gedeon Richter die Meinung, dass die Einschränkung möglicher Therapieoptionen im Rahmen der zVT auf medikamentöse Therapien im hier vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt ist. Unter Berücksichtigung der in Kapitel 5 § 6 VerfO genannten Kriterien zur Bestimmung der zVT kann der Ausschluss der invasiven Verfahren nicht nachvollzogen werden, vielmehr wurden in der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2022-B-296) unter Kriterium 2 die invasiven Verfahren zur operativen

Entfernung der Endometrioseherde explizit aufgeführt [4]. Darüber hinaus wurde vom G-BA in der Niederschrift festgehalten, dass "operative Verfahren durchaus eine mögliche Option im Anwendungsgebiet darstellen". Weiter wird in der Niederschrift darauf hingewiesen, dass "die Entscheidung für oder gegen eine chirurgische Intervention patientenindividuell unterschiedlich [ist] und u. a. von Vortherapie sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometriose abhängig [ist]" [4]. Basierend auf einer medizinischen Betrachtung ist darüber hinaus nicht nachzuvollziehen, warum hier die generelle Annahme getroffen wurde, dass Patientinnen, die für Ryeqo® infrage kommen, grundsätzlich nicht für ein invasives Verfahren in Betracht kommen. Die Abwägung, ob eine Patientin für eine medikamentöse Therapie oder für ein invasives Verfahren infrage kommt, muss, wie bereits in den Abschnitten zuvor dargelegt, patientenindividuell erfolgen. Eine Verallgemeinerung ist an dieser Stelle nach Auffassung von Gedeon Richter medizinisch nicht zu begründen.

Die invasiven Verfahren wurden auch in der frühen Nutzenbewertung zur Relugolix-Kombinationstherapie (D-721) im Anwendungsgebiet "Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen" [38] im Rahmen der möglichen Therapieoptionen der zVT berücksichtigt und wären daher heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse (bzw. in diesem Fall sogar des gleichen Arzneimittels) gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten. Dementsprechend wurde im Verfahren D-721 auch nicht angeführt, dass ausschließlich der Vergleich "gegenüber einer anderen medikamentösen Therapie als sachgerecht erachtet" [4] wird.

Die Bedeutung der operativen Verfahren bei der symptomatischen Behandlung von Patientinnen mit Endometriose wird auch durch die DRG-Statistik 2021 (siehe Tabelle 3-1) zu den durchgeführten Prozeduren an Patientinnen mit der Hauptdiagnose Endometriose (ICD-10 Code N80) illustriert: Betrachtet man die drei häufigsten OPS-Codes, die bei Patientinnen mit Endometriose angegeben wurden, so ergibt sich bereits, dass im Jahr 2021 27.806 Eingriffe bei Patientinnen (im Alter von 15 bis unter 50 Jahren) mit der Hauptdiagnose Endometriose durchgeführt wurden [39]. Invasive Behandlungsoptionen werden demnach regelhaft bei Patientinnen mit Endometriose durchgeführt und stellen eine wichtige Therapieoption in Deutschland dar.

Tabelle 3-1: Eingriffe an Patientinnen im Alter von 15 bis unter 50 Jahren mit der Hauptdiagnose N80 im Jahr 2021

Hauptdiagnose ICD-10 Code		Anzahl der durchgeführten Prozeduren (Patientinnen im Alter von 15 bis unter 50 Jahren)  OPS-Code			
		N80.0	Endometriose des Uterus inkl. Adenomyosis uteri	883	1.086
N80.1	Endometriose des Ovars	7.196	2.811	73	10.080
N80.2	Endometriose der Tuba uterina	57	60	4	121
N80.3	Endometriose des Beckenperitoneums	2.827	7.768	161	10.756
N80.4	Endometriose des Septum rectovaginale und der Vagina	182	415	20	617
N80.5	Endometriose des Darmes	160	265	26	451
N80.6	Endometriose in Hautnarbe	15	39	0	54
N80.8	Sonstige Endometriose inkl. Thorakale Endometriose	356	717	59	1.132
N80.9	Endometriose, nicht näher bezeichnet	103	111	5	219
N80.x	Endometriose	11.779	13.272	2.755	27.806

<sup>5-651:</sup> Lokale Exzision und Destruktion des Ovarialgewebes

Quelle: [39]

Je nach Beschwerdebild der Patientinnen werden im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs sichtbare Endometrioseherde entfernt, Adhäsionen, also Verwachsungen oder Verklebungen des Gewebes, gelöst und gegebenenfalls Zysten ausgeschält.

Bezüglich der Schmerzfreiheit können nach vollständiger chirurgischer Entfernung der Endometrioseherde längerfristige, weitestgehend beschwerdefreie Intervalle für die Patientinnen erzielt werden [29].

<sup>5-702:</sup> Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe der Vagina und des Douglasraumes

<sup>5-683:</sup> Uterusexstirpation [Hysterektomie]

#### **Fazit**

Im Anwendungsgebiet der "symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose" ist die angezeigte zVT eine patientenindividuelle Therapie. Dabei können im Rahmen der patientenindividuellen Therapie Endometriose-bedingte Symptome sowohl durch eine medikamentöse Therapie mit Analgetika oder Hormonen als auch durch operative Eingriffe behandelt werden.

Zusammenfassend ergibt sich aus den hier dargelegten Erläuterungen aus Sicht von Gedeon Richter somit die folgende zVT für die Relugolix-Kombinationstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Beschwerdebildes, der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde, der Vortherapien und der Präferenzen der Patientin unter Auswahl von:

- Analgetika gemäß WHO-Stufenschema (Stufe 1 und 2)
- Hormoneller Therapie mit GnRH-Rezeptoragonisten
- Invasiven Behandlungsoptionen

#### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die hier gemachten Angaben zur zVT basieren auf der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs, das am 22.02.2023 stattfand (Vorgangsnummer 2022-B-296) [4]. Die Angaben zum Anwendungsgebiet der Relugolix-Kombinationstherapie wurden der Fachinformation für Ryeqo® entnommen [40]. Zusätzliche Angaben wurden den in Abschnitt 3.1.4 angegebenen Referenzen entnommen.

#### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- 1. European Commission (2021): Commission Implementing Decision of 16.7.2021 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Ryeqo relugolix / estradiol / norethisterone acetate", a medicinal product for human use. [Zugriff: 27.07.2021]. URL: <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152087/dec\_152087\_en.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152087/dec\_152087\_en.pdf</a>.
- 2. European Commission (2023): Commission Implementing Decision of 30.10.2023 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2021) 5482(final) for "Ryeqo relugolix / estradiol / norethisterone acetate", a medicinal product for human use. [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231030160756/dec\_160756\_en.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231030160756/dec\_160756\_en.pdf</a>.
- 3. Gedeon Richter Plc. (2021): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2023. [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231030160756/anx\_160756\_de.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231030160756/anx\_160756\_de.pdf</a>.
- 4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Niederschrift G-BA-Beratungsgespräch (Vorgangsnummer: 2022-B-296). VERTRAULICH.
- 5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Endometriose. [Zugriff: 12.11.2022]. URL: https://www.gesundheitsinformation.de/endometriose.html.
- 6. Jenapharm GmbH & Co. KG (2010): Visanne<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 7. Takeda GmbH (1999): Enantone®-Gyn Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 8. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH (1994): METRELEF® 0,15 mg Nasenspray, Lösung; Fachinformation. Stand: Februar 2023 [Zugriff: 17.11.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 9. Ferring GmbH (1995): DECAPEPTYL Gyn 3,75 mg; Fachinformation. Stand: März 2015 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 10. AstraZeneca GmbH (1998): Zoladex®-GYN; Fachinformation. Stand: März 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 11. Pfizer Pharma GmbH (1995): Synarela<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 12. A. Nattermann & Cie. GmbH (1986): Ibuflam® akut 400 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 24.04.2023]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 13. A. Nattermann & Cie. GmbH (1983): Buscopan plus; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 24.03.2023]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 14. Jenapharm GmbH & Co. KG (2003): Chlormadinon 2 mg fem; Fachinformation. Stand: November 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: http://www.fachinfo.de.

- 15. World Health Organization (WHO) (2018): WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescent. [Zugriff: 24.04.2023]. URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390.
- 16. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG); österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG); schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) (2020): Diagnosis and therapy of endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 045/015). [Zugriff: 10.11.2021]. URL: <a href="https://www.awmf.org/uploads/tx\_szleitlinien/015-0451\_S2k\_Diagnostik\_Therapie\_Endometriose\_2020-09.pdf">https://www.awmf.org/uploads/tx\_szleitlinien/015-0451\_S2k\_Diagnostik\_Therapie\_Endometriose\_2020-09.pdf</a>.
- 17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): HTA-Bericht: Schmerzen bei Endometriose Helfen anstelle von Schmerzmedikamenten auch andere Verfahren? [Zugriff: 04.04.2023]. URL: <a href="https://www.iqwig.de/download/ht19-02\_schmerzen-bei-endometriose\_hta-bericht\_v1-1.pdf">https://www.iqwig.de/download/ht19-02\_schmerzen-bei-endometriose\_hta-bericht\_v1-1.pdf</a>.
- 18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung der Endometriose des Uterus. [Zugriff: 12.11.2021]. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2883/2017-03-16\_137h\_BVh-16-002\_USgHIFU-Endometriose-Uterus\_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2883/2017-03-16\_137h\_BVh-16-002\_USgHIFU-Endometriose-Uterus\_BAnz.pdf</a>.
- 19. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group (2022): Endometriosis: Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. [Zugriff: 25.04.2023]. URL: <a href="https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Endometriosis/ESHRE-GUIDELINE-ENDOMETRIOSIS-2022\_2.pdf?la=en&hash=E1628E24D374F3EE6C9651EDB33235F8EB8ACBDA">https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Endometriosis/ESHRE-GUIDELINE-ENDOMETRIOSIS-2022\_2.pdf?la=en&hash=E1628E24D374F3EE6C9651EDB33235F8EB8ACBDA</a>.
- 20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2017): Endometriosis: diagnosis and management. [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/resources/endometriosis-diagnosis-and-management-pdf-1837632548293">https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/resources/endometriosis-diagnosis-and-management-pdf-1837632548293</a>.
- 21. Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, Ballester M, Bolze PA, Borghese B, et al. (2018): Management of endometriosis: CNGOF-HAS practice guidelines (short version). (Prise en charge de l'endométriose : recommandations pour la pratique clinique CNGOF-HAS (texte court).). Journal of Gynecology, Obstetrics and Human Reproduction, Elsevier:265-74.
- 22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Entscheidungshilfe Endometriose: Welche Behandlungsmöglichkeiten habe ich? [Zugriff: 24.10.2023]. URL: <a href="https://www.gesundheitsinformation.de/pdf/endometriose/eh\_behandlungen\_endometriose.pdf">https://www.gesundheitsinformation.de/pdf/endometriose/eh\_behandlungen\_endometriose.pdf</a>.
- 23. Fächerverbund Frauenheilkunde der Charité Universitätsmedizin Berlin (2023): Informationen zu Endometriose: Therapie. [Zugriff: 01.01.2023]. URL: https://frauenklinik.charite.de/leistungen/endometriose/.
- 24. Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A (2017): Nonsteroidal antiinflammatory drugs for pain in women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev;

- 25. Henzl MR, Buttram V, Segre EJ, Bessler S (1977): The treatment of dysmenorrhea with naproxen sodium: a report on two independent double-blind trials. Am J Obstet Gynecol; 127(8):818-23.
- 26. Hoffman D (2015): Central and peripheral pain generators in women with chronic pelvic pain: patient centered assessment and treatment. Curr Rheumatol Rev; 11(2):146-66.
- 27. Mechsner S (2021): Endometrioseschmerz beherrschen. Der Schmerz; 35(3):159-71.
- 28. Braun J, Schäfer SD, Kiesel L (2015): Systemische Therapie der Endometriose: Alternativen zur Hormontherapie. Der Gynäkologe; 48(3):237-42.
- 29. Halis G, Kopf A, Mechsner S, Bartley J, Thode J, Ebert AD (2006): Schmerztherapeutische Optionen bei Endometriose. Dtsch Arztebl International; 103(17)
- 30. Mechsner S (2016): Endometriosis: Eine oft verkannte Schmerzerkrankung. Schmerz; 30(5):477-90.
- 31. Jenapharm GmbH & Co. KG (2013): Jaydess®; Fachinformation. Stand: Mai 2022 [Zugriff: 21.03.2023]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 32. Pfizer Pharma GmbH (2007): SAYANA®; Fachinformation. Stand: Mai 2021 [Zugriff: 21.03.2023]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 33. Schäfer SD (2020): Indikationen zur medikamentösen Therapie bei Endometriose. gynäkologie+ geburtshilfe; 25(1):20-3.
- 34. Casper RF (2017): Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. Fertil Steril; 107(3):533-6.
- 35. Chapron C, Souza C, Borghese B, Lafay-Pillet MC, Santulli P, Bijaoui G, et al. (2011): Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. Hum Reprod; 26(8):2028-35.
- 36. Renner S, Burghaus S, Hackl J, Hartmann P, Knoll M, Küpker W (2013): Endometriose. Gynäkologische Endokrinologie; 11(2):115-28.
- 37. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P (2019): Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. Nat Rev Endocrinol; 15(11):666-82.
- 38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Uterusmyom). [Zugriff: 12.01.2023]. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8263/2022-02-17\_AM-RL-XII\_Relugolix-Estradiol\_Norethisteronacetat-D-721\_TrG.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8263/2022-02-17\_AM-RL-XII\_Relugolix-Estradiol\_Norethisteronacetat-D-721\_TrG.pdf</a>.
- 39. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2022): DRG-Statistik 2021: Patienten mit einer Hauptdiagnose N80x und den dazu angefallenen Operationen und Prozeduren.
- 40. Gedeon Richter Plc. (2021): Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2023 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.

#### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren "Zielpopulation" genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

#### Krankheitsbild und Klassifikation

Als Endometriose bezeichnet man das Vorkommen endometriumartiger Zellen außerhalb der Gebärmutterschleimhaut (Endometrium). Diese Zellen bilden sogenannte Endometrioseherde, die aus Drüsen, Stromazellen und glatter Muskulatur bestehen und von Nerven, Lymph- und Blutgefäßen versorgt werden [1, 2]. Dabei unterliegen die Endometriosezellen, wie auch das physiologische Endometriumgewebe selbst, dem hormonellen Zyklus. Dementsprechend sind von dieser chronisch-inflammatorischen Erkrankung Frauen im reproduktionsfähigen Alter betroffen [2].

#### Lokalisation und Klassifikation

Die Erkrankung kann unter anderem anhand der Lokalisation der Endometrioseläsionen unterteilt werden [3-5]:

- bei der *Endometriosis genitalis interna* finden sich Endometriosezellen zwar innerhalb der Gebärmutter, aber außerhalb der Gebärmutterschleimhaut. Die Endometrioseherde treten dabei innerhalb der glatten Muskulatur des Uterus, also im Myometrium, auf. Diese Form der Endometriose wird auch als *Adenomyosis uteri* bezeichnet. Darüber hinaus können bei dieser Form der Endometriose auch die Abgangsbereiche der Tuben (Eileiter) betroffen sein.
- Dagegen treten bei der *Endometriosis genitalis externa* Endometrioseherde im kleinen Becken außerhalb der Gebärmutter auf. Endometrioseherde finden sich auf dem Peritoneum (Bauchfell), auf der Gebärmutter, an den Tuben, in den Ovarien (Eierstöcke) und an den Sakrouterinbändern (Gebärmutterbänder). Außerdem treten Endometriosezysten in den Ovarien auf sogenannte Endometriome.
- Als Endometriosis extragenitalis werden Läsionen bezeichnet, die außerhalb des kleinen Beckens auftreten. Hierbei finden sich Endometrioseherde beispielsweise in Harnblase, Darm, Bauchnabel, Retroperitoneum, Lunge, Zwerchfell oder sehr selten auch im Gehirn.

Darüber hinaus können die Endometrioseherde sowohl oberflächlich, aber auch tief infiltrierend wachsen. Bei der tief infiltrierenden Endometriose (TIE) wachsen die Endometrioseherde in benachbarte Organe oder Gewebe und infiltrieren diese mit einer Tiefe von mindestens 0,5 cm [4]. Abhängig von deren Lage kann das Wachstum der Herde zur Destruktion angrenzender Organe führen: So kann zum Beispiel eine Darm-, Blasen- oder Ureterinfiltration auftreten. Das resultierende, teilweise sehr komplexe Beschwerdebild kann in solchen Fällen dazu führen, dass betroffene Patientinnen sich zunächst auch an nichtgynäkologische Fachdisziplinen (wie z. B. die Gastroenterologie, die Allgemeinmedizin, die innere Medizin, die Orthopädie oder auch die Urologie) wenden [3-5].

Die am häufigsten verwendete Klassifizierung zur Beurteilung des Stadiums der Endometriose ist die Klassifikation der American Society for Reproductive Medicine (ASRM), der revised ASRM-Score. Diese Klassifizierung basiert auf dem im Jahr 1979 von der American Fertility Society (AFS) entwickelten AFS-Score [6]. Eine Überarbeitung dieser ursprünglichen Klassifizierung erfolgte 1985 (revised AFS-Score) [7]. 1996 wurde dann die AFS in die American Society for Reproductive Medicine (ASRM) umbenannt, im Zuge dessen erfolgte auch die Umbenennung der Klassifizierung in die (inhaltlich unveränderte) rASRM-Klassifikation [8]. Der rASRM-Score gibt den Ausbreitungsgrad der Endometriose nach intraoperativen Faktoren an: die Ausbreitung an Ovarien und Peritoneum sowie Verwachsungen an Eierstock, Eileiter und im Becken [4]. Je nach Schweregrad werden Punkte vergeben, die zu einem Gesamtscore addiert werden. Je nach Höhe dieses Gesamtscores wird die Endometriose als minimal, gering, mäßig oder schwer eingestuft (Tabelle 3-2) [4]. Das Stadium der Endometriose beschreibt hierbei lediglich die Lokalisation und Ausdehnung der peritonealen und ovariellen Endometriose, Organbeteiligungen werden nicht berücksichtigt. Es erfolgt außerdem keine Bewertung der TIE. Endometrioseherde, die in die Tiefe aber nicht in die Breite wachsen (z. B. am Darm) führen zu keiner Erhöhung des rASRM-Scores, da nur die Größe der Herde am Peritoneum gemessen wird. Auch korreliert der Gesamtscore nicht mit der Schmerzsymptomatik oder der Sterilität [4].

Tabelle 3-2: rASRM-Score und rASRM-Stadium [4]

rASRM-Score	rASRM-Stadium
1 – 5 Punkte	I (minimal)
6 – 15 Punkte	II (gering)
16 – 40 Punkte	III (mäßig)
> 40 Punkte	IV (schwer)

Mit der in Deutschland verwendeten ENZIAN-Klassifikation wird die TIE inklusive der *Adenomyosis uteri* erfasst, wobei tiefinfiltrierende Knoten in den unterschiedlichen Kompartimenten des kleinen Beckens nach Größe in 3 Stadien eingeteilt werden (Tabelle 3-3) [4]. Auch wenn tiefinfiltrierende Knoten häufig eine Schmerzursache bei betroffenen Patientinnen darstellen, ermöglicht die ENZIAN-Klassifikation genau wie die rASRM-Klassifikation keine Beurteilung der Symptomschwere.

Tabelle 3-3: ENZIAN-Klassifikation [4, 9]

Ausdehnung	Kompartiment A  Septum rectovaginale = zwischen Enddarm und Vagina/Gebärmutterhals	Kompartiment B tief infiltrierend in die seitlichen Beckenwände, seitliche Uterusbänder oder um den Harnleiter herum	Kompartiment C tief infiltrierend in das Rectum/den Enddarm		
Grad 1: < 1 cm	A1	B1	C1		
Grad 2: 1–3 cm A2		B2	C2		
Grad 3: > 3 cm A3		В3	C3		
Weitere Lokalisationen (uterine und andere extragenitale Endometriosemanifestationen):					
Uterus	FA (Adenomyosis uteri)				
Harnblase	FB (Blasenbeteiligung)				
Ureter	FU (in den Ureter einwachsend)				
Darm	FI (Dünndarm, Dickdarm außer Mastdarm, Blinddarm)				
Andere	FO (alle anderen Lokalisationen, z. B. Lunge, Diaphragma, Gehirn)				

Basierend auf der ENZIAN-Klassifikation, mit deren Hilfe nur die TIE beurteilt werden kann, wurde die #ENZIAN-Klassifikation entwickelt, anhand derer nun alle Bereiche und Ausprägungen der Endometriose erfasst werden können [10]. So werden im Gegensatz zur ENZIAN-Klassifikation nun auch der Zustand des Peritoneums ("Bauchfell"), der Ovarien sowie der Tuben (Eileiter) berücksichtigt [10]. Außerdem kann die #ENZIAN-Klassifikation im Gegensatz zur ENZIAN-Klassifikation nicht nur intraoperativ, sondern auch bei Durchführung von bildgebenden Verfahren genutzt werden [10].

### Ursache/Ätiologie

Verschiedene Risikofaktoren wurden mit der Entstehung einer Endometriose in Verbindung gebracht: eine frühe Menarche (erste Menstruationsblutung), eine späte Menopause, kurze Menstruationszyklen mit starker Menstruation, ein niedriger Body-Mass-Index, eine späte erste Schwangerschaft sowie eine genetische Disposition [1, 11]. Verschiedene Theorien zur Pathogenese wurden postuliert, allerdings kann keiner der bisherigen Ansätze das komplexe Krankheitsbild der Endometriose vollständig erklären. Allgemein verbreitet ist die Transplantationstheorie, die die Entstehung einer Endometriose auf retrograde Menstruation zurückführt [12]. Bei der retrograden Menstruation werden Endometriumfragmente durch den Eileiter in die Peritonealhöhle verschleppt. Retrograde Menstruation tritt jedoch bei > 90 % der Frauen auf. Daher wird davon ausgegangen, dass weitere Mechanismen wie eine dysregulierte Immunität, Entzündungsfaktoren, Hormone sowie genetische und epigenetische Faktoren die Entstehung einer Endometriose beeinflussen [5, 12].

#### **Symptome**

#### Leitsymptome der Endometriose

Patientinnen mit Endometriose weisen ein komplexes und patientenindividuell teilweise sehr unterschiedliches Beschwerdebild auf [4]. Dabei wird die Endometriose insbesondere bei

Patientinnen mit geringen Beschwerden häufig nicht erkannt. Bei diesen Patientinnen wird die Diagnose Endometriose dann häufig nur als Zufallsbefund festgestellt [2]. Dagegen kann die Endometriose für Patientinnen mit ausgeprägten Beschwerden eine große Belastung darstellen. Die Endometriose kann dann zu deutlich spürbaren Einschränkungen in allen Lebensbereichen der betroffenen Frauen führen [13].

Leitsymptome der Endometriose sind krampfartige, sehr starke, wehenartige und langandauernde Regelschmerzen (Dysmenorrhoe), sowie chronische zyklische aber auch azyklische Unterbauchschmerzen [3]. Während zu Beginn der Erkrankung die Schmerzen zunächst vor allem zyklisch auftreten, können diese bei ausbleibender Therapie chronifizieren [14]. Außerdem entwickeln viele Patientinnen aufgrund der chronischen Unterbauchschmerzen sekundäre Verspannungen der Beckenbodenmuskulatur, die die Schmerzen noch verstärken [3]. Darüber hinaus berichten Patientinnen von Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie), sowie Schmerzen bei der Blasenentleerung (Dysurie) oder bei der Defäkation (Dyschezie) [3, 5]. Zusätzlich können weitere Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, aber auch Hämaturie (Blut im Urin) und Hämatochezie (Blut im Stuhl) bei einer Endometriose der Blase bzw. des Darms zyklisch auftreten. Abhängig von der Lage der Endometrioseherde können außerdem Blutungsstörungen wie eine zu starke und zu lange andauernde Menstruation auftreten [3, 5] oder die Fertilität der Patientinnen stark eingeschränkt sein [15, 16]. Die durch die Endometriose verursachten Symptome, insbesondere die immer wiederkehrenden Schmerzen, können die betroffenen Frauen massiv belasten und die Lebensqualität der Patientinnen deutlich einschränken [13, 17]. 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 [13]. Die Beschwerden können für die betroffenen Frauen so belastend sein, dass diese im Laufe der Erkrankung depressive Symptome oder Angststörungen entwickeln [17].

#### Endometriose-bedingte Schmerzen

In Abhängigkeit von der Endometriosemanifestation können sowohl somatische (bei Befall des Peritoneums oder der Beckenwand) als auch viszerale Schmerzen (bei Befall des Uterus, der Blase oder des Darms) auftreten [14]. Diese beiden Schmerztypen werden dabei von den Patientinnen unterschiedlich wahrgenommen: Während somatische Schmerzen als spitz oder scharf und punktförmig aber gut lokalisierbar beschrieben werden, nehmen Patientinnen den viszeralen Schmerz dagegen als dumpf, krampfartig und schlecht lokalisierbar wahr [14]. Weiterhin treten bei der Endometriose häufig auch adhäsionsbedingte Schmerzen auf, die sowohl somatisch als auch viszeral sein können. Je nach Lokalisation treten die Schmerzen beispielsweise bei der Blasenentleerung oder beim Stuhlgang auf [3]. Im Laufe der Erkrankung entwickeln die Patientinnen zunehmend auch azyklische Unterbauchschmerzen [14]. Durch die bis heute stark verzögerte Diagnosestellung und eine damit einhergehende unzureichende Therapie wird eine Chronifizierung der Endometriose-bedingten Schmerzen stark begünstigt [14]. Infolge dieser chronischen Schmerzen besteht das zunehmende Risiko, dass die Patientinnen eine Schmerzstörung mit sowohl somatischen als auch psychischen Faktoren entwickeln [14]. Insgesamt ergibt sich so im Verlauf der Erkrankung bei unzureichendem

Therapieerfolg oft ein zunehmend komplexes und für die Patientinnen stark belastendes Krankheitsbild.

#### **Diagnose**

#### Verzögerte Diagnosestellung

Bis zur Diagnosestellung haben betroffene Frauen oftmals einen langen Leidensweg hinter sich, der sich vom Auftreten der ersten Beschwerden bis zur tatsächlichen Diagnose der Endometriose über viele Jahre erstrecken kann [18]. Ein Grund hierfür ist unter anderem, dass die Endometriose noch immer häufig trotz starker Beschwerden von den Ärztinnen und Ärzten erst deutlich verzögert erkannt wird. So verfügen sowohl Gynäkologen als auch konsultierte Ärzte anderer Fachrichtungen teilweise nach wie vor nicht über die notwendigen tiefgehenden Kenntnisse der Erkrankung, die für die Diagnosestellung benötigt werden. Darüber hinaus ist eine sehr ausführliche Anamnese notwendig, um die Endometriose zu erkennen. Insbesondere da die Patientinnen häufig von belastenden, aber unspezifisch oder diffus scheinenden Symptomen berichten [18]. Gleichzeitig gibt es keine Korrelation zwischen Ausmaß der Endometriose und der Symptomschwere [14, 19].

Neben ärztlichen Fehldiagnosen trägt die Bagatellisierung der Schmerzen im sozialen Umfeld ebenfalls massiv zur Verzögerung der Diagnose bei [18]: Viele Patientinnen ordnen ihre teilweise sehr starken Regelschmerzen als "normal" ein und suchen selbst bei stärksten Schmerzen zunächst keinen ärztlichen Rat. Häufig werden die Schmerzen der Patientin aber auch von der Ärztin oder dem Arzt nicht ausreichend ernst genommen und als "normale Regelschmerzen" abgetan [5].

#### Diagnosealgorithmus

Zur Diagnosestellung ist zunächst eine ausführliche Anamnese notwendig, um alle Beschwerden der Patientin, die sowohl zyklisch als auch azyklisch auftreten können, zu erfassen. Hierbei sollte insbesondere auch die Stärke der Schmerzen erfasst werden [3, 20]. Im Rahmen der Diagnosestellung sollte anschließend eine gynäkologische oder auch rektale Tastuntersuchung erfolgen. Hierbei gilt es zu beachten, dass auf diese Weise meist nur größere Endometriosezysten Endometrioseherde oder der Ovarien Endometrioseherde festgestellt werden können. Ein Großteil der Endometrioseherde lassen sich durch eine gynäkologische Tastuntersuchung aber nicht detektieren. Es sollte dann im Anschluss eine transvaginale oder eine abdominale Sonographie erfolgen [3]. Diese ermöglicht es, Endometriosezysten an den Ovarien, eine Adenomyosis uteri sowie eine Endometriose zwischen Uterus und Darm oder auch in der Blasenwand zu detektieren [5]. Andere bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT) Magnetresonanztomographie (MRT) können in seltenen Fällen ebenfalls angezeigt sein [20, 21]. Nach erfolgter umfassender Anamnese, einer gynäkologischen Tastuntersuchung und ausführlichen Diagnostik sollte die Behandlung mit einem Gestagen (z. B. Dienogest) im Rahmen der Erstlinientherapie direkt begonnen werden [4, 12, 14]. Wird unter Behandlung mit einem Gestagen kein ausreichendes Ansprechen erzielt, kann dann in Absprache mit der Patientin die Laparoskopie zur definitiven Diagnosesicherung ggf. mit einer komplett

sanierenden Operation verknüpft werden und somit als Therapieversuch genutzt werden [14]. Der Eingriff muss dementsprechend vorab möglichst detailliert geplant werden, um eine möglichst vollständige Entfernung der Endometrioseherde zu gewährleisten [3, 21].

#### **Therapieoptionen**

Endometriose ist eine chronische Erkrankung mit komplexem Beschwerdebild und erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität der betroffenen Patientinnen. Bisher fehlen kausale Therapieansätze. Eine Verringerung der Endometriose-bedingten Symptome insbesondere der durch die Erkrankung verursachten Schmerzen kann sowohl durch eine medikamentöse Therapie mit Analgetika oder Hormonen als auch durch die operative Entfernung der Läsionen bzw. auch durch eine Kombination der verschiedenen Therapieansätze angestrebt werden [2, 20, 22]. Die Therapieentscheidung sollte immer individuell auf jede Patientin abgestimmt und an deren Bedürfnisse und Lebensumstände angepasst werden. Zahlreiche Faktoren wie das Beschwerdebild, die Aktivität der Erkrankung, die Entität (z. B. peritoneale Endometriose, ovarielle Endometriose, TIE, *Adenomyosis uteri*), ein bestehender Kinderwunsch, das Vorliegen einer Organdestruktion sowie die individuellen Präferenzen der Patientin müssen berücksichtigt werden [4, 22].

#### Medikamentöse Therapien

Endometriose-bedingte Schmerzen sollten ohne Verzögerung behandelt werden, um eine Chronifizierung der Schmerzen zu vermeiden bzw. dieser entgegenzuwirken [12]. Zur Behandlung Endometriose-bedingter Schmerzen werden unter anderem NSAR sowie weitere Analgetika, gemäß dem von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) entwickelten Stufenschema zur Schmerztherapie (Stufe 1 und Stufe 2), eingesetzt (Abbildung 3-2) [14]. Als Erstlinientherapie zur Schmerzbehandlung sollten, den Empfehlungen des WHO-Stufenschemas folgend, zunächst Nichtopioid-Analgetika wie beispielsweise Paracetamol oder die NSAR Ibuprofen, Naproxen oder Metamizol eingesetzt werden [14, 23]. Diese besitzen neben ihrer analgetischen auch eine antiinflammatorische Wirkung, die dazu beitragen kann, das Endometriose-bedingte Entzündungsgeschehen zu hemmen [24]. Wird durch die Einnahme dieser Analgetika keine ausreichende Linderung der Schmerzen erreicht, können Analgetika gemäß der zweiten Stufe des WHO-Stufenschemas notwendig werden [23]. In dieser Stufe stehen zur Schmerztherapie schwache Opioide (wie beispielsweise Tramadol), gegebenenfalls in einer Kombination mit einem Nichtopioid-Analgetikum, zur Verfügung [5, 19, 21, 25]. Die dritte Stufe des WHO-Stufenschemas sieht eine Behandlung mit stark wirksamen Opioiden vor; allerdings ist der Einsatz dieser stark wirksamen Opioide bei Endometriose-Patientinnen im Allgemeinen nicht angezeigt; falls in Ausnahmefällen erforderlich, sollten diese ausschließlich von ausgewiesenen Schmerztherapeutinnen bzw. Schmerztherapeuten eingesetzt werden [14]. Hierbei muss unbedingt eine mögliche Abhängigkeitsgefahr beachtet werden [14]. In allen drei Stufen ist eine zusätzliche Behandlung mit Ko-Analgetika, zu denen Antidepressiva und Antikonvulsiva zählen, möglich [23].



Abbildung 3-2: Schematische Übersicht zur Schmerztherapie gemäß dem Stufenschema der WHO

Neben der Therapie mit Analgetika kann auch auf eine hormonelle Behandlung der Endometriose zurückgegriffen werden. Durch eine antiestrogene Therapie kann die Regression von Endometrioseherden induziert und Beschwerden gemildert werden. Hormonelle Therapien können auch in Kombination mit Analgetika oder alternativ zur Operation eingesetzt werden [4, 20]. Weiterhin kann auch ein postoperativer Einsatz zur Rezidivprophylaxe angezeigt sein [4, 20]. Derzeit besitzen lediglich das Gestagen Dienogest sowie die GnRH-Rezeptoragonisten Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Nafarelin und Triptorelin eine Zulassung in der Indikation Endometriose [26-31]. In der klinischen Praxis werden *off label* als weitere hormonelle Therapieoptionen auch Gestagen-betonte kombinierte orale Kontrazeptiva, weitere Gestagene wie beispielsweise Medroxyprogesteronacetat (subkutane Injektion) oder auch Levonorgestrel-Intrauterinsysteme zur symptomatischen Behandlung der Endometriose eingesetzt [21].

#### Invasive Behandlungsmethoden

Neben den medikamentösen Therapieformen stehen auch verschiedene operative Maßnahmen zur Verfügung. Dabei gilt es patientenindividuelle Faktoren wie das Beschwerdebild, die Entität, einen möglichen Kinderwunsch, das Vorliegen einer eingeschränkten Organfunktion sowie den Wunsch der Patientin zu berücksichtigen und Nutzen und Risiken der entsprechenden Eingriffe abzuwägen [4, 20, 22]. Im Rahmen der operativen Eingriffe werden beispielsweise Endometrioseherde laparoskopisch, also minimal-invasiv, entfernt oder verödet. Wird eine Laparoskopie zur definitiven Diagnosesicherung geplant, sollte ein solcher Eingriff immer gleichzeitig auch als operativer Therapieansatz genutzt werden, um möglichst alle sichtbaren Endometrioseläsionen zu entfernen [3, 12, 21]. Je nach Ausmaß der Erkrankung beinhalten die operativen Maßnahmen auch das Lösen von Adhäsionen oder die Exstirpation (Entfernung) von Zysten. Beim Vorliegen von sehr ausgedehnten Befunden können auch Operationen mittels Laparotomie, also einer Eröffnung der Bauchhöhle, notwendig sein. Grundsätzlich sollte immer ein Organerhalt (insbesondere von Uterus und Ovarien bei Vorliegen einer Adenomyose oder Endometriomen) angestrebt werden [4, 5]. Je nach Alter, Familienplanung und individueller Belastungssituation der Patientin durch die Endometriosebedingten Schmerzen kann auch eine Hysterektomie (Entfernung der Gebärmutter) angezeigt sein [5].

#### Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß der Zulassung von Ryeqo<sup>®</sup> 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" [32].

#### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

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. 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 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 [33, 34]. So treten bei circa 5 % der Patientinnen depressive Verstimmungen unter Dienogest auf [14]. Weiterhin spricht circa ein Drittel der Patientinnen nicht ausreichend auf eine Behandlung mit Gestagenen an [34].

Ein wirksame Behandlungsoption, die Frauen langfristig von Endometriose-bedingten Schmerzen befreit und die Notwendigkeit von operativen Eingriffen verzögert oder deren Anzahl verringert, stellt daher einen erheblichen medizinischen Bedarf dar.

Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie stehen den Patientinnen gemäß der gemeinsamen S2k-Leitlinie der DGGG, der OEGGG und der SGGG sowie der ESHRE-Leitlinie sowohl Analgetika, als auch Hormone und Operationen zur Behandlung von Schmerzen bei Endometriose zur Verfügung [4, 22].

#### **Medikamentöse Therapien**

#### Analgetika

Gemäß deutscher S2k-Leitlinie sowie der ESHRE-Leitlinie können zur Behandlung der Endometriose-bedingten Schmerzen Analgetika wie NSAR (z. B. Ibuprofen) eingesetzt werden. [35]. Diese besitzen neben ihrer analgetischen auch eine antiinflammatorische Wirkung, wodurch die Freisetzung von Schmerzmediatoren und somit das Endometriosebedingte Entzündungsgeschehen gehemmt wird [14]. Die Wirksamkeit der NSAR Naproxen und Ibuprofen wurde in RCTs für die primäre Dysmenorrhoe bestätigt [36, 37]. Kann mit den NSAR keine ausreichende Linderung der Schmerzen erreicht werden, können Nichtopioid-Analgetika wie Paracetamol eingesetzt werden [14, 23]. Bei unzureichendem Ansprechen kann auch eine Kombination von Analgetika zur Schmerzreduktion eingesetzt werden [14]. Bei nicht ausreichendem Ansprechen kann der Einsatz von Analgetika gemäß der zweiten Stufe des WHO-Stufenschemas notwendig werden [23]. In der zweiten Stufe werden schwache Opioide (wie beispielsweise Tramadol), gegebenenfalls in einer Kombination mit einem Nichtopioid-Analgetikum, eingesetzt [5, 19, 21, 25]. Die Langzeitbehandlung mit Opioiden kann allerdings eine Reihe von Nebenwirkungen hervorrufen: So können Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Schlafstörungen, Schwindel, Blutdruckschwankungen und Stimmungsveränderungen auftreten [38]. Weiterhin muss das Risiko einer Opioidabhängigkeit bedacht werden [38].

#### Hormonelle Therapien

Die gemeinsame S2k-Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG empfiehlt zunächst als Erstlinientherapie ein geeignetes Gestagen (z. B. Dienogest) einzusetzen [4]. Derzeit stellt Dienogest das einzige in Deutschland zur Therapie der Endometriose zugelassene Gestagen dar: Dienogest ist unter dem Handelsnamen Visanne® seit 2010 zur Behandlung der Endometriose zugelassen [29]. Durch die Inhibition der endogenen Estradiolproduktion induziert Dienogest einen hypoestrogenen, hypergestagenen endokrinen Zustand und damit einhergehend einen Rückgang der Endometrioseläsionen. Allerdings profitieren circa ein Drittel der Patientinnen mit Endometriose-bedingten Schmerzen aufgrund einer Gestagenresistenz nicht von einer reinen Gestagenbehandlung [34, 39]. Die häufigsten Nebenwirkungen der Behandlung mit Dienogest sind Kopfschmerzen, Brustbeschwerden, depressive Stimmung und Akne. Es kann außerdem zu Blutungsstörungen kommen [29]. So sind auch hohe Abbruchraten bei der Dienogest-Therapie zu verzeichnen: In einer retrospektiven Kohortenstudie aus der Schweiz brachen 50,8 % der Patientinnen die Behandlung mit Dienogest aufgrund von fehlendem Ansprechen oder Nebenwirkungen ab [40]. In einer italienischen Beobachtungsstudie gaben 27 % der Patientinnen an, mit der Dienogest-Behandlung "unzufrieden" oder "sehr unzufrieden" zu sein und brachen aufgrund dessen die Therapie ab [41]. Auch bei Patientinnen mit rezidivierter Endometriose nach operativer Entfernung zeigte die Therapie mit Dienogest in 13,2 % der Fälle keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen [42]. Weiterhin gilt es bei der Therapie mit Dienogest zu berücksichtigen, dass Dienogest bei Patientinnen mit Adenomyosis uteri nicht eingesetzt werden sollte: Patientinnen mit einer Adenomyosis uteri weisen sehr häufig eine Hypermenorrhoe (zu starke Menstruationsblutung) auf [4]; unter Einnahme von Dienogest kann eine Verschlechterung dieser Blutungssymptomatik auftreten und somit die Entwicklung

einer Anämie begünstigt werden [29]. Hierbei muss davon ausgegangen werden, dass die Prävalenz der *Adenomyosis uteri* bei Patientinnen mit Endometriose bei circa 80 % bis 90 % liegt [43]. Allerdings ist die Diagnose der *Adenomyosis uteri* sehr komplex; so wird die Zuverlässigkeit der Diagnosestellung anhand eines transvaginalen Ultraschalls kontrovers diskutiert [4] Die Verdachtsdiagnose kann im Rahmen der Zweitliniendiagnostik ggf. mittels MRT erfolgen. Weiterhin spricht sich die S2k-Leitlinie aufgrund der eingeschränkten Sensitivität und Spezifizität gegen eine Sicherung der Verdachtsdiagnose mittels Biopsie aus [4].

Off label werden weitere Gestagene in der Zweitlinientherapie wie Medroxyprogesteronacetat (subkutane Injektion) oder auch Levonorgestrel (als Intrauterinsystem; "Spirale") eingesetzt [4], diese besitzen allerdings ausschließlich eine Zulassung zur Kontrazeption [44, 45]. Darüber hinaus ist der Einsatz einer Gestagen-haltigen Spirale bei Endometriose bisher ausschließlich als ergänzende Therapie nach operativer Entfernung der Endometrioseherde untersucht [2].

Gemäß S2k-Leitlinie können außerdem kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) im Langzyklus als Therapieoption nach Versagen einer Erstlinientherapie mit Dienogest eingesetzt werden [4]. Diese besitzen jedoch keine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet und werden ausschließlich *off label* eingesetzt. Außerdem mangelt es an klinischen Studien, die die Wirksamkeit zur Behandlung der Endometriose zeigen [46]. Eine RCT untersuchte die Wirkung von KOK zur Behandlung der Endometriose: Während die Behandlung mit KOK zwar zu einer Reduktion der Dysmenorrhoe führte, konnte keine Linderung anderer Schmerzsymptome (wie nicht-menstruelle Beckenschmerzen und Dyspareunie) nachgewiesen werden [47]. Außerdem deuten bisherige Forschungsergebnisse darauf hin, dass die enthaltene Estrogenkomponente zu einer Erhöhung der Rezidivrate führen kann und zudem Endometriosebedingte Symptome durch die Einnahme der kombinierten oralen Kontrazeptiva lediglich maskiert werden, während die Erkrankung aber fortschreitet. [4, 48]. So wurde ein stark erhöhtes Risiko für eine tief infiltrierende Endometriose bei Frauen festgestellt, die in der Vergangenheit KOK wegen einer primären Dysmenorrhoe eingenommen hatten [49].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen der KOK und Gestagene zählen Übelkeit, Brustspannen und Durchbruchsblutungen [4].

Darüber hinaus sind die GnRH-Rezeptoragonisten Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Nafarelin und Triptorelin zur Behandlung der Endometriose zugelassen [26-28, 30, 31]. GnRH-Rezeptoragonisten induzieren eine Amenorrhoe und führen somit zu einer effektiven Linderung der Dysmenorrhoe. Weiterhin bewirkt die Behandlung atrophische Veränderungen am Endometriumgewebe wodurch Endometrioseherde verkleinert und Neubildungen verhindert werden [26-28, 30, 31]. Aufgrund des induzierten Hypoestrogenismus kann es jedoch zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, Scheidentrockenheit, Schlafstörung und Osteopenie mit einem Knochendichteverlust von durchschnittlich 1 % pro Monat kommen [26, 28, 31]. Aufgrund dieses Nebenwirkungsprofils sind die GnRH-Rezeptoragonisten lediglich für eine Behandlung von 6 Monaten zugelassen, mit Add-Back-Therapie kann gemäß S2k-Leitlinie die Behandlungsdauer auf ein Jahr verlängert werden [4]. Die Wahl einer Add-Back-Therapie sollte patientenindividuell erfolgen; als Add-Back-Therapie können sowohl eine geeignete

Estrogen-Gestagen-Kombination als auch die Gestagene Tibolon oder Norethisteronacetat, die auch eine estrogene Wirkung besitzen, eingesetzt werden [4]. Allerdings besitzt keines der im Rahmen der Add-Back-Therapie eingesetzten Präparate eine explizite Zulassung im hierfür relevanten Anwendungsgebiet der Add-Back-Therapie. Circa 40 % der Patientinnen sprechen nicht ausreichend auf eine Therapie mit GnRH-Rezeptoragonisten an [34]. Weiterhin treten nach dem Absetzen der Behandlung bei ca. 20 % der Patientinnen Rezidive in den folgenden 2 Jahren nach Behandlungsende auf [50-52]. GnRH-Rezeptoragonisten stellen daher keine langfristige Behandlungsoption für Patientinnen mit Endometriose, einer Erkrankung mit chronischem Charakter, dar.

#### **Invasive Verfahren**

Neben den medikamentösen Behandlungsoptionen stehen auch verschiedene operative Therapieformen zur Verfügung, die eine wichtige Säule bei der symptomatischen Behandlung der Endometriose darstellen [4].

#### Exzision und Ablation der Endometrioseherde

Falls möglich, erfolgt eine minimal-invasive laparoskopische Entfernung Endometrioseherde [4]. Beim Vorliegen von sehr ausgedehnten Befunden können aber auch Operationen mittels Laparotomie notwendig sein [4]. Die Position, Größe und Anzahl an Endometrioseherde sind entscheidend für das operative Vorgehen. So steigt beispielsweise das Risiko für Strikturen (Einengung des Lumens eines Hohlorgans), ab einer Läsionsgröße von 3 cm und für postoperative Komplikationen bei Läsionen mit Distanz von weniger als 5 bis 6 cm zum Anus [53]. Die Entfernung der Endometrioseherde kann mittels Exzision oder Ablation erfolgen [4]. Grundsätzlich gilt es zu beachten, dass die Endometriose eine benigne Erkrankung ist. Eine vollständige Entfernung aller Endometrioseherde ist wünschenswert, in der Praxis sind jedoch oft Kompromisse im Rahmen der individuellen Therapiegestaltung (z. B. bei bestehendem Kinderwunsch) notwendig, wodurch eine vollständige Entfernung nicht immer umsetzbar ist [12, 53]. Außerdem werden häufig auch nicht alle Endometrioseherde gefunden. Bei ca. 20 % der Patientinnen mit Endometriose wird mittels laparoskopischen Eingriffs keine ausreichende Schmerzfreiheit erreicht [54]. Die Rezidivrate ist nicht zu unterschätzen: 2 Jahre nach lokaler Exzision der Endometrioseherde treten in ca. 20 % der Patientinnen Rezidive auf; nach 5 bis 7 Jahren sogar bei ca. 50 % der Patientinnen [55, 56]. Um das Rezidivrisiko zu reduzieren, kann daher nach einem invasiven Eingriff, sofern keine Schwangerschaft geplant ist, eine postoperative Hormontherapie erfolgen [12].

#### Hysterektomie

Bei der Hysterektomie wird die Gebärmutter entweder ganz oder teilweise entfernt. Gemäß der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zur "Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen" sollte eine Hysterektomie nur bei Endometriose mit ausgeprägter Schmerzsymptomatik, Unwirksamkeit anderer Behandlungsmethoden sowie abgeschlossener Familienplanung in Erwägung gezogen werden" [57]. Eine Hysterektomie ist hierbei insbesondere für Patientinnen mit TIE angezeigt oder nach fehlgeschlagenen anderen invasiven Methoden. Bei diesem Eingriff treten bei circa

5 % der Patientinnen intra- und postoperative Komplikationen wie Verletzungen von Gefäßen, Nerven oder Organen, Wundheilungsstörungen oder Infektionen auf [58]. Darüber hinaus werden die langfristigen gesundheitlichen Folgen einer Hysterektomie einschließlich eines früheren Eintritts in die Menopause [59], eines erhöhten Risikos für Stressharninkontinenz [60], Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie neurologische Erkrankungen wie Demenz zunehmend anerkannt [61-63]. Bei der Hysterektomie handelt es sich um einen irreversiblen, mit Risiken und Langzeitfolgen verbundenen Eingriff, daher sollten die Vor- und Nachteile einer Hysterektomie sorgfältig mit der Patientin abgewogen und erst nach Scheitern anderer Therapieoptionen in Betracht gezogen werden [57]. Hysterektomien ohne Ovarienerhalt weisen die höchste Erfolgschance auf: auch nach 7 Jahren sind weiterhin über 90 % der Patientinnen rezidivfrei. Bei einer Hysterektomie mit Ovarienerhalt steigt das Rezidivrisiko 5 bis 7 Jahren nach dem Eingriff auf 13 % bis 23 % [55].

#### **Andere Verfahren**

Darüber hinaus gibt es weitere nichtmedikamentöse Verfahren, die im Rahmen eines HTA-Berichts des IQWiG untersucht und hinsichtlich einer Schmerzlinderung bei Endometriose bewertet wurden [64]. Es wurden verschiedene Verfahren wie beispielsweise die Akupunktur oder auch die transkutane elektrische Nervenstimulation bewertet. Allerdings kommt der HTA-Bericht zu dem Schluss, dass bisher nicht genügend Evidenz für eine abschließende Bewertung der untersuchten Verfahren vorliegt [64].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nach wie vor ein großer ungedeckter klinischer Bedarf an wirksamen, sicheren und gut verträglichen medizinischen Behandlungen für Endometriose besteht, die längerfristig eingesetzt werden können. Insbesondere für Patientinnen mit einer langen Krankengeschichte bzw. fehlendem Ansprechen auf medikamentöse Therapien stehen bisher nur operative Behandlungsoptionen zur Verfügung. Es besteht daher ein hoher therapeutischer Bedarf an medikamentösen Therapieoptionen, die langfristig eingesetzt werden können. Nicht zuletzt aufgrund der Verlagerung der reproduktiven Phase in das höhere Lebensalter wünschen sich betroffene Patientinnen 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 [4, 22].

#### 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" [32]. 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 Relugolix-Kombinationstherapie stellt damit eine effektive und gut verträgliche Option zur symptomatischen Behandlung der Endometriose dar. Die Behandlung mit Ryeqo<sup>®</sup>, die langfristig angewandt werden kann, führt zu einer spürbaren Reduktion Endometriose-bedingter Schmerzen – hierzu zählen die Dysmenorrhoe, nichtmenstruelle Beckenschmerzen sowie die Dyspareunie – und damit einhergehend zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patientinnen.

#### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose [32].

Da es sich bei Endometriose um eine Erkrankung mit chronischem Charakter handelt, sollte zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation insbesondere die Prävalenz berücksichtigt werden.

Es soll bereits an dieser Stelle angemerkt werden, dass zur Bestimmung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.3 ausschließlich Patientinnen im Alter zwischen 18 bis einschließlich 49 Jahren berücksichtigt werden. Die Relugolix-Kombinationstherapie ist zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei "Frauen im *gebärfähigen Alter*" zugelassen [32]. Daher wird in diesem Dossier hinsichtlich der Obergrenze des "gebärfähigen Alter" der Annahme des Statistischen Bundesamtes gefolgt, welches das "gebärfähige Alter" als Altersspanne zwischen 15 und 49 Jahren definiert [65]. Dieser Definition folgte bereits der G-BA in seinem Beschluss über die Änderung der Regelungen für die Vereinbarung von Sicherstellungszuschlägen gemäß § 136c Absatz 3 SGB V [66]. Die obere Altersgrenze ist konform mit dem durchschnittlichen Alter der Patientinnen bei Eintritt in die Menopause, welches bei 51 Jahren liegt [67-69]. Nach Eintritt in die Menopause klingen die durch Endometriose bedingten Symptome meist ab. Eine Behandlung ist dann nicht mehr notwendig.

#### Ableitung der Prävalenz anhand von publizierten Studien

Zur Ableitung der Prävalenz werden nachfolgend zunächst Daten aus internationalen, epidemiologischen Studien herangezogen, die im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert wurden.

Die Relugolix-Kombinationstherapie wird angewendet "bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose" [32]. Daher wird in einem ersten Schritt zunächst die Prävalenz der Endometriose hergeleitet. In einem zweiten Schritt wird zur Bestimmung der Prävalenz der symptomatischen Endometriose anschließend ermittelt, wie viele dieser Patientinnen, Schmerzen, die durch die Endometriose bedingt sind, aufweisen. Aufgrund des sehr komplexen Krankheitsbildes der Endometriose wurde zur Bestimmung der Prävalenz der Fokus auf Schmerzen als Leitsymptom der Endometriose gelegt [4]. Im letzten Schritt wird dann untersucht, wie viele dieser symptomatischen Patientinnen unter mäßigen bis starken Schmerzen von Endometriose leiden. Dies erfolgt basierend auf der Annahme, dass vor allem Patientinnen mit einer ausgeprägten Schmerzsymptomatik ärztlichen Rat aufsuchen und somit bei diesen Patientinnen die Endometriose überhaupt erst diagnostiziert werden kann. Dagegen wird die Endometriose bei Patientinnen mit geringen Beschwerden häufig nicht erkannt [2]. Weiterhin ist davon auszugehen, dass vor allem Patientinnen mit ausgeprägter Schmerzsymptomatik eine Behandlung ihrer Endometriose benötigen, während Patientinnen mit nur geringen Beschwerden in einem Großteil der Fälle keine Therapie in Anspruch nehmen.

#### 1. Prävalenz der Endometriose

Im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche wurden verschiedene Studien identifiziert, die die Prävalenz der Endometriose untersuchen (Tabelle 3-4). Hierbei wurden nur Studien eingeschlossen, die die Prävalenz auf Basis von bevölkerungsbezogenen integrierten Informationssystemen (z. B. Krankenkassendaten) analysieren und zur Diagnose der Endometriose das "Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme" (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, ICD)-Klassifizierungssystem verwenden. Hierbei wurden Studien eingeschlossen, die Endometriose sowohl auf Basis des ICD-9 Codes "617" als auch des ICD-10 Codes "N80" diagnostizierten [70, 71].

Dagegen werden Studien mit einer Präselektion der Studienteilnehmerinnen nicht zur Bestimmung der Prävalenz herangezogen. Solche Studien, in denen Patientinnen aufgrund von Symptomen, die mit einer Endometriose assoziiert sein könnten, eingeschlossen wurden, würden ansonsten zu einer Überschätzung der Prävalenz führen.

Somit ergibt sich der folgende Studienpool zur Ermittlung der Prävalenz der Endometriose (Tabelle 3-4):

Tabelle 3-4: Studien zur Prävalenz der Endometriose

Referenz	Informations- quelle	Patienten -zahl	Studien- population	Patientencharakteristika	Prävalenz
Göhring et al. 2022 [72]	IQVIA™ Disease Analyzer	343.486	Deutsch	Frauen (≥ 14 Jahre) mit mindestens einem Besuch in einer der 136 privaten Gynäkologenpraxen in Deutschland im Jahr 2019	0,66 %
Mirkin et al. 2007 [73]	Krankenkassendaten (Medstat Marketscan database)	6.220.349	US- amerikanisch	Frauen (18–55 Jahre), die zwischen 1999 und 2003 eine private Versicherung hatten.	0,7 %
Abbas et al. 2012 [74]	Krankenkassendaten: (AOK Hessen/KV Hessen)	63.323	Deutsch	Frauen (15–54 Jahre), die im gesamten Jahr 2007 bei der AOK Hessen oder KV Hessen versichert waren	0,81 %
Eisenberg et al. 2018 [75]	Krankenkassendaten (Maccabi Healthcare Services)	570.781	Israelisch	Frauen (15–55 Jahre), die zum 31. Dezember 2015 mind. 12 Monate kontinuierlich versichert waren	1,08 %
Morassutto et al. 2016 [76]	Krankenhaus- entlassungsberichte und pathologisch- anatomische Befunde Schätzung <sup>1</sup> der Prävalenz auf Basis der errechneten Inzidenz.	807.050	Italienisch	Frauen (15–50 Jahre), die von 2011-2013 im Rahmen eines Krankenhausaufenthalts die Neudiagnose Endometriose erhalten haben. Patientinnen mit einer bestehenden Endometriose Diagnose in den letzten 10 Jahren wurden ausgeschlossen.	1,82 %
Christ et al. 2021 [77]	Datenbank für elektronische Patientenakten (Kaiser Permanente Washington electronic health records database <sup>2</sup> )	135.162	US- amerikanisch	Frauen (16–60 Jahre), die im Jahr 2015 in der Kaiser Permanente Washington registriert waren.	1,9 %

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Formel zur Schätzung der Prävalenz: Prävalenz = (Inzidenzrate) × (durchschnittliche Dauer der Erkrankung)

• Göhring et al. 2022 [72]: "Germany Endometriosis Pattern Changes; Prevalence and Therapy over 2010 and 2019 Years: A Retrospective Cross- Sectional Study"

In dieser Studie wurde eine **Prävalenz** der Endometriose von **0,66** % ermittelt. Hierzu wurden Daten des IQVIA<sup>TM</sup> Disease Analyzer ausgewertet. Es wurden Patientinnen ab 14 Jahren eingeschlossen; insgesamt wiesen 2.272 der 343.486 Frauen im Jahr 2019 eine dokumentierte Endometriose-Diagnose (ICD-10 Code: N80) auf, was einer Prävalenz von 0,66 % im Jahr 2019 entspricht.

Hierbei muss beachtet werden, dass in verschiedenen Studien gezeigt wurde, dass die Prävalenz der Endometriose sowohl in der Altersgruppe der < 18-Jährigen als auch in der Altersklasse der ≥ 50-Jährigen niedriger ist, als in der hier relevanten Altersspanne von 18 bis 49 Jahren [72-74]. Somit ist in der vorliegenden Studie von Göhring et al.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Kaiser Permanente Washington (KPWA) ist ein US-amerikanisches Unternehmen, welches unter anderem einen Krankenversicherungsschutz anbietet.

davon auszugehen, dass die Prävalenz von 0,66 % eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz bei Patientinnen zwischen 18 bis einschließlich 49 Jahren darstellt, da sowohl Patientinnen unter 18 Jahren als auch Patientinnen über 49 Jahren eingeschlossen wurden. Weiterhin könnte die ermittelte Prävalenz eine Unterschätzung darstellen, da hier ausschließlich Patientinnen, die ambulant behandelt wurden, zur Bestimmung der Prävalenz herangezogen wurden. Da ein relevanter Anteil der Patientinnen, die stationär behandelt werden, zugleich aber auch in Betreuung bei niedergelassenen Gynäkologinnen/Gynäkologen sind, ist von einer deutlichen Überschneidung dieser Patientenpopulationen auszugehen [78]. Gleichzeitig könnte die ermittelte Prävalenz eine Überschätzung darstellen, da keine Visualisierung der Endometrioseherde zur Diagnosestellung notwendig war. Dies könnte dazu führen, dass aufgrund des komplexen Beschwerdebildes bei Endometriose Differentialdiagnosen wie beispielsweise das Reizdarmsyndrom (Colon irritabile) fälschlicherweise als Endometriose diagnostiziert wurden [3, 79].

• Mirkin et al. 2007 [73]: "Actuarial analysis of private payer administrative claims data for women with endometriosis"

In dieser US-amerikanischen Studie wurde eine **Prävalenz** von **0,7** % ermittelt. Die hierfür herangezogene Medstat Marketscan-Datenbank enthält Daten von etwa 4 Millionen (männlichen und weiblichen) versicherten Personen.

Zunächst wurde ermittelt, wie viele Frauen im Alter von 18 bis 55 Jahren mindestens eine medizinische Leistung (ambulant/stationär) mit einem Diagnosecode für Endometriose (ICD-9 Codes 617.00–617.99) zwischen 1999 und 2003 in Anspruch genommen hatten. Im nächsten Schritt wurde die Prävalenz dann aus der Summe der Mitgliederjahre für die Frauen, bei denen die Diagnose Endometriose gestellt wurde, geteilt durch die Summe der Mitgliederjahre aller Versicherten, berechnet.

Durch den Einschluss von Patientinnen bis 55 Jahren ist von einer leichten Unterschätzung der Prävalenz auszugehen.

• Abbas et al. 2012 [74]: "Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms: findings from a statutory health insurance-based cohort in Germany"

In dieser deutschen Studie wurde eine **Prävalenz** von **0,81** % ermittelt. Der Analyse liegen Krankenkassendaten der AOK Hessen und der KV Hessen zugrunde. Eingeschlossen wurden Frauen im Alter von 15 bis 54 Jahren, die im gesamten Jahr 2007 bei der AOK/KV Hessen versichert waren. Die Diagnose Endometriose wurde anhand des ICD-10 Codes "N80" festgestellt, die Diagnose konnte dabei sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Zusätzlich wurde neben dem ICD-10 Code selbst

auch die Zusatzkennzeichen für die Diagnosesicherheit berücksichtigt<sup>1</sup>. So wurden "Verdachtsdiagnosen" sowie "ausgeschlossene Diagnosen" nicht für die Bestimmung der Prävalenz herangezogen [81].

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Prävalenz wie oben bereits geschildert bei den Patientinnen unter 18 Jahren sowie Patientinnen über 49 Jahren jeweils niedriger ist als in der Altersgruppe zwischen 18 und 49 Jahren.

Die Studie von Abbas et al. wird auch von der gemeinsamen S2k-Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG "Diagnostik und Therapie der Endometriose" zur Angabe der Prävalenz herangezogen [4].

• Eisenberg et al. 2018 [75]: "Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members"

In dieser israelischen Studie wurde eine **Prävalenz** von **1,08** % ermittelt. Zur Berechnung der Prävalenz wurden die Datenbanken des Gesundheitsdienstleisters *Maccabi Healthcare Services* (MHS) mit 2 Millionen Mitgliedern, die ein Viertel der israelischen Bevölkerung repräsentieren, herangezogen. Die Punktprävalenz (31. Dezember 2015; diagnostiziert seit 1998) wurde anhand des ICD-9 Codes 617 ermittelt. Für die Analyse wurden weibliche Mitglieder im Alter von 15–55 Jahren betrachtet.

Hinsichtlich der ICD-9 Codes lagen keine weiteren Informationen zur Zusatzkennzeichnung für die Diagnosesicherheit vor: Es wurde also nicht weiter berücksichtigt, ob eine "Verdachtsdiagnose", eine "ausgeschlossene Diagnose", eine "gesicherte Diagnose" oder ein "Zustand nach der Diagnose" vorlag. Durch den Einschluss von Verdachtsdiagnosen sowie von ausgeschlossenen Diagnosen ist tendenziell von einer Überschätzung der Prävalenz auszugehen. Gleichzeitig ergibt sich eine leichte Unterschätzung der Prävalenz aufgrund der eingeschlossenen Altersklassen.

• Morassutto et al. 2016 [76]: "Incidence and Estimated Prevalence of Endometriosis and Adenomyosis in Northeast Italy: A Data Linkage Study"

In dieser italienischen Studie wurde eine **Prävalenz** von **1,82** % ermittelt. Zur Bestimmung der Prävalenz wurde ein regionales Register mit Daten von insgesamt 1.200.000 Personen, davon 630.000 Frauen, ausgewertet.

In der Studie wurde zunächst die Inzidenz bestimmt: Zur Identifizierung neu diagnostizierter Fälle in den Jahren 2011 bis 2013 wurden

\_

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> In der ambulanten Versorgung wird der ICD-Code immer durch die Zusatzkennzeichen für die Diagnosesicherheit ergänzt: A (Ausgeschlossene Diagnose), G (Gesicherte Diagnose), V (Verdachtsdiagnose) und Z (Zustand nach der betreffenden Diagnose) [80].

Krankenhausentlassungsberichte und pathologisch-anatomische Befunde ausgewertet. Hierbei wurden Frauen ab 15 Jahren berücksichtigt, die in den Jahren 2011–2013 mindestens einen Krankenhausaufenthalt mit der Diagnose Endometriose (ICD-9 Code: 617.0–617.9) aufwiesen. Die Diagnose einer Endometriose musste dabei durch eine Laparoskopie (oder ein anderes chirurgisches Verfahren) mit direkter Visualisierung eines Endometrioseherdes gesichert werden. Patientinnen, bei denen in den vorangegangenen 10 Jahren eine Endometriose bereits diagnostiziert worden war, wurden bei der Ermittlung der neu diagnostizierten Fälle nicht berücksichtigt. Ausgehend von der so erhobenen Inzidenz wurde die Prävalenz mit Hilfe der nachfolgenden Formel geschätzt:

 $Pr\ddot{a}valenz = (Inzidenzrate) \times (durchschnittliche Dauer der Erkrankung)$ 

Dabei wurde angenommen, dass Endometriose als chronische Erkrankung bis zur Menopause, die im Mittel mit 51 Jahren erreicht wird [67-69], andauert. Basierend auf diesen Überlegungen wurde eine geschätzte Prävalenz der Endometriose bei Frauen zwischen 15 und 50 Jahren von 1,82 % (bezogen auf die Jahre 2011–2013) berechnet.

Auch in dieser Studie ist zu berücksichtigen, dass die Prävalenz bei den Patientinnen unter 18 Jahren niedriger ist als in der Altersgruppe zwischen 18 und 49 Jahren und somit von einer leichten Unterschätzung der Prävalenz ausgegangen werden kann. Weiterhin ist anzunehmen, dass die ausschließliche Betrachtung von Patientinnen mit Krankenhausaufenthalt und einer Visualisierung der Endometrioseherde zu einer Unterschätzung der Prävalenz führt.

• Christ et al. 2021 [77]: "Incidence, prevalence, and trends in endometriosis diagnosis: a United States population-based study from 2006 to 2015"

In dieser US-amerikanischen Studie wurde eine **Prävalenz** von **1,9** % ermittelt. Hierfür wurde die elektronischen Gesundheitsdatenbank von Kaiser Permanente Washington (KPWA) herangezogen. KPWA ist ein US-amerikanisches Unternehmen, welches unter anderem einen Krankenversicherungsschutz anbietet. Die Datenbank umfasst fast 700.000 Mitglieder im Bundesstaat Washington (Stand: Januar 2020). Für die Analyse wurden Frauen im Alter von 16 bis 60 Jahren eingeschlossen. So wurde bei 2.521 der insgesamt 135.162 Frauen, die im Jahr 2015 bei der KPWA krankenversichert waren, eine Endometriose diagnostiziert (ICD-9 Code: 617.1–617.6, 617.8, 617.9; ICD-10 Code: N80.1–N80.6, N80.8, N80.9). Dies entspricht einer Prävalenzrate von 1,9 %.

Es ist von einer Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz bei Patientinnen zwischen 18 bis einschließlich 49 Jahren aufgrund der hier betrachteten Altersspanne der Patientinnen auszugehen. Gleichzeitig kann aber auch von einer leichten Überschätzung der Prävalenz ausgegangen werden, da die Diagnose der Endometriose nicht notwendigerweise durch eine direkte Visualisierung der Endometrioseherde gesichert werden musste.

Zusammenfassend ergibt sich unter Berücksichtigung des hier dargestellten Studienpools im ersten Schritt eine **Prävalenz** der Endometriose von **0,66 % bis 1,9 %**.

#### 2. Prävalenz von Schmerzen als Leitsymptom der Endometriose

Aufgrund des sehr komplexen Krankheitsbildes der Endometriose wurde zur Bestimmung der Prävalenz der symptomatischen Endometriose der Fokus auf Schmerzen als Leitsymptom der Erkrankung gelegt [4]. Demgemäß wurde der Anteil der Patientinnen bestimmt, die unter Endometriose-bedingten Schmerzen leiden. Zur Bestimmung dieses Anteils wurde erneut die in Deutschland durchgeführte Studie von Göhring et al. [72], die bereits bei der Ermittlung der Prävalenz berücksichtigt wurde, herangezogen. Basierend auf der Studie von Göhring et al. [72] ergibt sich, dass 37,1 % der Patientinnen mit diagnostizierter Endometriose zusätzlich auch die Ko-Diagnose N94 – Schmerz und andere Zustände im Zusammenhang mit den weiblichen Genitalorganen und dem Menstruationszyklus aufwiesen (vgl. Tabelle 3-5). In der Studie wurde jedoch nicht nach der Schwere der Endometriose-bedingten Schmerzen unterschieden.

Tabelle 3-5: N94 – Schmerz und andere Zustände im Zusammenhang mit den weiblichen Genitalorganen und dem Menstruationszyklus [82]

ICD10 Code	Bezeichnung
N94.0	Mittelschmerz
N94.1	Dyspareunie
N94.2	Vaginismus
N94.3	Prämenstruelle Beschwerden
N94.4	Primäre Dysmenorrhoe
N94.5	Sekundäre Dysmenorrhoe
N94.6	Dysmenorrhoe, nicht näher bezeichnet
N94.8	Sonstige näher bezeichnete Zustände im Zusammenhang mit den weiblichen Genitalorganen und dem Menstruationszyklus
N94.9	Nicht näher bezeichneter Zustand im Zusammenhang mit den weiblichen Genitalorganen und dem Menstruationszyklus

Zunächst könnte der hier ermittelte Anteil an Patientinnen basierend auf der Schmerzsymptomatik eine Unterschätzung darstellen, da weitere Symptome wie beispielsweise eine Hypermenorrhoe oder das Auftreten von azyklischen Blutungen nicht berücksichtigt wurden. Gleichzeitig ist davon auszugehen, dass ein sehr großer Anteil der Patientinnen vor allem unter dem Leitsymptom der Endometriose – nämlich den Unterleibsschmerzen leidet [2] - und damit ein Großteil der Patientinnen durch dessen Erfassung bereits abgedeckt werden kann. Dagegen könnte sich durch den Einschluss der gesamten Ko-Diagnose N94 aber auch eine Überschätzung ergeben, da hier auch Schmerzsymptome wie eine primäre Dysmenorrhoe oder Vaginismus erfasst wurden, die nicht durch die Endometriose bedingt sein müssen. Zusätzlich enthält der ICD-10 Code N94 auch die Diagnose "Sonstige näher bezeichnete Zustände im Zusammenhang mit den weiblichen Genitalorganen dem

Menstruationszyklus" (N94.8) und "Nicht näher bezeichneter Zustand im Zusammenhang mit den weiblichen Genitalorganen und dem Menstruationszyklus" (N94.9), die sich ggf. nicht direkt auf Endometriose beziehen müssen. Weiterhin könnte der hier ermittelte Anteil der Patientinnen mit einer Schmerzsymptomatik eine Unterschätzung darstellen, da hier ausschließlich die Ko-Diagnose N94 berücksichtigt wurde. Es ist nicht auszuschließen, dass die Patientinnen unter weiteren Schmerzen, die nicht im Rahmen des ICD-10 Codes N94 erfasst wurden, litten.

#### 3. Patientinnen mit mäßigen bis starken Schmerzen von Endometriose

In einem letzten Schritt wurde nun der Anteil an Patientinnen bestimmt, die unter mäßigen bis starken Schmerzen, verursacht durch die Endometriose, leiden. In der Studie von Becker et al. [83] wurden Daten von insgesamt 27.840 Patientinnen, die in 1012 gynäkologischen Praxen oder spezialisierten Endometriosezentren in sechs Ländern (Deutschland, Schweiz, Russland, Polen, Ukraine und Ungarn) behandelt wurden, aufgenommen. Aus Deutschland nahmen insgesamt 1.887 Patientinnen teil, davon wurde bei 38,1 % die Diagnose chirurgisch bestätigt.

Vor Beginn ihrer Behandlung beurteilten die Patientinnen ihre durch Endometriose bedingten Schmerzen der letzten 4 Wochen auf einer numerischen Rating-Skala (NRS) von 0 bis 10 Punkten, wobei ein Wert von 0 keinen Schmerzen entspricht und ein Wert von 10 den schlimmsten vorstellbaren Schmerzen zugeordnet wird. Dabei stuften 50,4 % der deutschen Patientinnen ihre Schmerzen als mäßig (definiert als 4–7 Punkte auf der NRS) und 20,9 % als stark (definiert als 8–10 Punkte auf der NRS) ein. Somit litten insgesamt 71,3 % der Patientinnen unter mäßigen bis starken Schmerzen. Dabei ist davon auszugehen, dass der Einschluss von Patientinnen, die in spezialisierten Endometriosezentren behandelt wurden, potenziell zu einer Überschätzung des Anteils der Patientinnen mit mäßigen bis starken Schmerzen führen könnte, da vor allem Patientinnen mit langwierigen und ggf. komplexen Krankengeschichten in solchen Zentren behandelt werden.

# Zusammenführung der Ergebnisse der Schritte 1 bis 3

Zur ersten Orientierung werden nachfolgend die ermittelten Angaben zur Prävalenz aus den Schritten 1 bis 3 aus der orientierenden Literaturrecherche auf die erwachsene, weibliche Gesamtbevölkerung Deutschlands zwischen 18 bis einschließlich 49 Jahren angewandt (Tabelle 3-6). Zusätzlich werden aus diesen Angaben auch die entsprechenden Zahlen für die weiblichen GKV-Patientinnen zwischen 18 und 49 Jahren hergeleitet. Hierzu wird die Anzahl der Patientinnen in der GKV in Deutschland folgendermaßen ermittelt: Laut Bundesministerium für Gesundheit (BMG) waren im Jahr 2021 in Deutschland 37.977.962 weibliche Personen der versichert in **GKV** [84]. Gemäß Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes lebten 2021 insgesamt 42.170.339 weibliche Personen in Deutschland [85]. Daraus ergibt sich ein GKV-Anteil von ~ 90,0 % für die weibliche Gesamtbevölkerung in Deutschland. Die weibliche Bevölkerung von 18 bis 49 Jahre betrug im Jahr 2021 insgesamt 15.550.733 [86]. Somit waren im Jahr 2021 insgesamt 14.004.753 weibliche Personen zwischen 18 und 49 Jahren in Deutschland in der GKV versichert (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Ableitung der Prävalenz der behandlungsbedürftigen, symptomatischen Endometriose in Deutschland - Patientinnen mit mäßigen bis starken Schmerzen von Endometriose

Weibliche Bevölkerung in	Gesamtzahl der Patientinnen	Anzahl der Patientinnen in der GKV			
Deutschland: 18 bis ≤ 49 Jahre	15.550.733	14.004.753 <sup>a</sup>			
1. Prävalenz von Endometriose: 0,66 % bis 1,9 %					
Patientinnen mit Endometriose	102.635 bis 295.464	92.432 bis 266.091			
2. Prävalenz von Schmerzen als Leitsymptom der Endometriose: 37,1 %					
Symptomatische Patientinnen	38.078 bis 109.618	34.293 bis 98.720			
3. Prävalenz von mäßigen bis starken, Endometriose-bedingten Schmerzen: 71,3 %					
Symptomatische Patientinnen mit Behandlungsbedarf	27.150 bis 78.158	24.451 bis 70.388			
Dargestellte Patientenzahlen sind auf ganze Zahlen aufgerundet.					

# Limitationen der Ableitung der Prävalenz anhand von publizierten Studien

Es muss an dieser Stelle festgestellt werden, dass die zur Verfügung stehende Evidenz zur Ermittlung der Prävalenz von Endometriose-bedingten Symptomen insgesamt heterogen ist und verschiedenen Limitationen unterliegt. Die Angaben zur Prävalenz sind dabei abhängig von der zur Diagnosestellung eingesetzten Methodik, der jeweils betrachteten Altersgruppe sowie von den verwendeten Einschlusskriterien für die Studienpopulation.

Insbesondere im Hinblick auf die betrachtete Studienpopulation ergeben sich in der Literatur deutliche Diskrepanzen hinsichtlich der Prävalenz der Endometriose: Während in den hier aufgeführten Studien eine Prävalenz von 0,66 % bis 1,9 % ermittelt wurde, wird die Prävalenz der Endometriose in anderen Studien häufig mit 10 % bis 15 % deutlich höher geschätzt [87-90]. In diesen Studien werden aber symptomatische Patientinnen betrachtet, die bereits Beschwerden wie Unterbauchschmerzen, chronische Beckenschmerzen oder Infertilität aufweisen [88-90]. Diese Symptome können unter anderem durch Endometriose verursacht werden und erklären damit die beobachtete Diskrepanz zwischen der ermittelten Prävalenz für die gesamte weibliche Bevölkerung und der Prävalenz in symptomatischen Subpopulationen.

Aufgrund der identifizierten Unsicherheiten, die mit den dargestellten epidemiologischen Daten zur Prävalenz von Endometriose-bedingten Symptomen assoziiert sind, werden diese Angaben nachfolgend nicht zur Bestimmung der Zielpopulation herangezogen. Stattdessen werden in Abschnitt 3.2.4 zur Ableitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation Daten des IQVIATM Disease Analyzer sowie der deutschen Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes ausgewertet.

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen in der GKV ausgehend von der Gesamtzahl der Patientinnen wurde mit der exakten Zahl gerechnet  $(15.550.733 \times 0.900584697694747)$ .

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Innerhalb der nächsten 5 Jahre sind keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Prävalenz der Erkrankung zu erwarten. Zwar hat die Zahl der Krankenhausfälle in den letzten zehn Jahren zugenommen, dies ist aber wahrscheinlich auf ein gesteigertes Bewusstsein für die Erkrankung sowie die verbesserte Diagnostik zurückzuführen [87]. So können gesellschaftliche Veränderungen wie beispielsweise eine bessere gesundheitliche Aufklärung und ein gesteigertes Bewusstsein für Endometriose und die damit einhergehenden Symptome sowohl bei Patientinnen als auch bei den behandelnden Ärztinnen und Ärzten dazu beigetragen haben, dass Endometriose insgesamt häufiger diagnostiziert wird. Das Ausmaß dieses Einflusses lässt sich jedoch nicht verlässlich quantifizieren, und es ist nicht davon auszugehen, dass die Fallzahlen weiterhin in dieser Weise steigen werden. Eine fundierte Abschätzung der Änderung der epidemiologischen Kennzahlen ohne weitere belastbare Daten ist daher nicht möglich.

Abschließend wird somit von einer gleichbleibenden Prävalenz bei einer möglicherweise leicht steigenden Inzidenz ausgegangen.

#### 3.2.4 Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patientinnen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®)	9.065 – 15.463	8.163 – 13.925

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

# Ableitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation basierend auf Auswertungen des IQVIA<sup>TM</sup> Disease Analyzer sowie der deutschen Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes

Gemäß Label wird die Relugolix-Kombinationstherapie bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose angewandt [32]. Aufgrund der Unsicherheiten, die mit den dargestellten epidemiologischen Daten zur Prävalenz von Endometriose-bedingten Symptomen assoziiert sind, wird nachfolgend zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation eine Auswertung Datenbank IOVIA<sup>TM</sup> Disease Analyzer sowie deutschen Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes dargestellt [91, 92]. Mit Hilfe des IQVIA<sup>TM</sup> Disease Analyzer soll ermittelt werden, wie viele Patientinnen mit der Diagnose Endometriose bereits eine medikamentöse Behandlung erhalten haben und somit in das Anwendungsgebiet der Relugolix-Kombinationstherapie fallen. Gleichermaßen dient die Auswertung der deutschen Krankenhausstatistik dazu, die Anzahl der Patientinnen zu bestimmen, die bereits chirurgisch behandelt wurden und somit ebenfalls im Anwendungsgebiet der Relugolix-Kombinationstherapie liegen [92].

In diesem Dossier wird die Auswertung des IQVIA<sup>TM</sup> Disease Analyzer sowie der deutschen Krankenhausstatistik für das Jahr 2021 dargestellt. Dies liegt darin begründet, dass bisher noch keine Daten der deutschen Krankenhausstatistik für das Jahr 2022 veröffentlicht wurden. Um für den IQVIA<sup>TM</sup> Disease Analyzer sowie die deutsche Krankenhausstatistik einen gemeinsamen Analysezeitraum zu gewährleisten, wurde daher das Jahr 2021 für die nachfolgenden Betrachtungen gewählt.

# Ergebnisse der Auswertung des IQVIATM Disease Analyzer

In einem ersten Schritt wird mit Hilfe der Daten des IQVIA<sup>TM</sup> Disease Analyzer der Anteil der Patientinnen ermittelt, deren Endometriose bereits medikamentös behandelt wurde. Der IQVIA<sup>TM</sup> Disease Analyzer greift dabei auf Daten aus dem Praxisalltag zurück und enthält Angaben zu Diagnose- und Verordnungsdaten. Die Datenbank beinhaltet anonymisierte Informationen aus einem repräsentativen Panel mit insgesamt mehr als 2.500 Praxen (Allgemeinärzte/-innen, Praktiker/-innen und Internisten/-innen sowie verschiedene Facharztgruppen) mit insgesamt mehr als 20 Millionen sogenannten *anonymized Electronic Medical Records* (aEMR). Für diese Auswertung wurden ausschließlich gynäkologische Praxen, insgesamt 221 Praxen, berücksichtigt. Dementsprechend handelt es sich bei den insgesamt 268 eingeschlossenen Ärztinnen und Ärzten ebenfalls ausschließlich um Gynäkologinnen/Gynäkologen. Einschlusskriterien für Patientinnen war dabei eine Diagnose N80 (gesicherte Diagnose, Zustand nach der betreffenden Diagnose<sup>2</sup>) im Betrachtungszeitraum, jeweils inklusive der entsprechenden Unterdiagnosen:

- N80.0: "Endometriose des Uterus"
- N80.1: "Endometriose des Ovars"
- N80.2: "Endometriose der Tuba uterina"
- N80.3: "Endometriose des Beckenperitoneums"
- N80.4: "Endometriose des Septum rectovaginale und der Vagina"
- N80.5: "Endometriose des Darmes"
- N80.6: "Endometriose in Hautnarbe"
- N80.8: "Sonstige Endometriose"
- N80.9: "Endometriose, nicht näher bezeichnet"

Eine detaillierte Darstellung der Methodik sowie der Ergebnisse findet sich unter der angegebenen Referenz [91].

Die Auswertung des IQVIA<sup>TM</sup> Disease Analyzer für das Jahr 2021 zeigt, dass unter Berücksichtigung der Altersspanne von 18 bis 49 Jahren die Anzahl der **GKV-Patientinnen** mit einer "gesicherten" oder einer "Zustand nach" **Diagnose N80** (N80.0, N80.1, N80.2, N80.3, N80.4, N80.5, N80.6, N80.8 und N80.9) insgesamt **127.776** betrug (Tabelle 3-8).

In einem nächsten Schritt wurde dann betrachtet, wie viele der Patientinnen mit der Diagnose Endometriose eine medikamentöse Therapie erhalten. Hierfür wurden ausschließlich Therapien

-

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Wie bereits in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, wird in der ambulanten Versorgung der ICD-Code immer durch die Zusatzkennzeichen für die Diagnosesicherheit ergänzt: A (Ausgeschlossene Diagnose), G (Gesicherte Diagnose), V (Verdachtsdiagnose) und Z (Zustand nach der betreffenden Diagnose) [80].

eingeschlossen, die mit der Diagnose Endometriose verlinkt waren und damit eindeutig zur Behandlung einer durch Endometriose-bedingten Symptomatik verordnet wurden. Therapien, die zwar am Tag der Diagnosestellung verordnet wurden, aber nicht mit der Diagnose Endometriose verlinkt wurden, werden für die Auswertung nicht betrachtet. Aufgrund des komplexen Beschwerdebildes, welches die Endometriose kennzeichnet, kann ohne Verlinkung nicht abschließend beurteilt werden, ob eine Therapie zur Behandlung der Endometriose bzw. einer anderen Erkrankung verschrieben wurde. Betrachtet man nun die verlinkten Therapien ergibt sich, dass 23.727 Patientinnen eine mit der Diagnose N80 verlinkte Therapie im Jahr 2021 erhielten (Tabelle 3-8). Hierbei wird angenommen, dass Patientinnen, die eine Therapie in Anspruch genommen haben, unter Endometriose-bedingten Symptomen leiden und somit für eine Behandlung mit Ryeqo® infrage kommen.

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation von Ryego<sup>®</sup> muss weiterhin berücksichtigt werden, dass Ryeqo® gemäß Label nach Versagen einer Erstlinientherapie eingesetzt wird. Patientinnen, die bereits ein ausreichendes Ansprechen auf die verordneten Therapien zeigen, kommen somit nicht für die Behandlung mit Ryego<sup>®</sup> infrage. Zur Evaluation des Therapieansprechens wurden Endometriose-bedingte Schmerzen herangezogen, da diese das Leitsymptom der Erkrankung darstellen [2] und eine Reduktion der Schmerzen ein essentielles Therapieziel darstellt. Daher wird zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation von Ryego<sup>®</sup> nun der Anteil der Patientinnen bestimmt, die trotz Therapie weiterhin unter Endometriose-bedingten Schmerzen leiden. Hierzu wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt, in deren Rahmen ein systematisches Review von Becker et al. identifiziert wurde [34]. Hier wurde unter anderem der Anteil der Patientinnen bestimmt, die trotz Behandlung mit Gestagenen weiterhin unter Endometriose-bedingten Schmerzen leiden. So sprechen gemäß Becker et al. 34,4 % der Patientinnen nicht ausreichend auf eine Behandlung mit Gestagenen an [34]. Der Anteil der Patientinnen, die trotz Behandlung mit Gestagenen weiterhin unter Endometriose-bedingte Schmerzen leiden, wurde betrachtet, da gemäß S2k-Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG Gestagene wie beispielsweise Dienogest, welches als einziges Gestagen eine Zulassung im Anwendungsgebiet besitzt, zur Erstlinientherapie empfohlen werden [4]. In der Publikation sind außerdem auch Angaben für Patientinnen enthalten, die auf GnRH-Rezeptoragonisten nicht ansprechen, da Ryego® aber nach Versagen der Erstlinientherapie eingesetzt wird, wird hier nur der Anteil der Patientinnen berücksichtigt, die nicht auf Gestagene ansprechen.

Unter der Annahme, dass **34,4 % der 23.727 Patientinnen**, die gemäß IQVIA<sup>TM</sup> Disease Analyzer eine medikamentöse Therapie zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Beschwerden erhalten, nicht ausreichend auf die Therapie ansprechen, ergibt sich somit, dass **8.163** der 23.727 Patientinnen, die derzeit eine medikamentöse Therapie erhalten, gemäß Label für die Behandlung mit Ryeqo<sup>®</sup> infrage kommen.

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patientinnen zwischen 18 und 49 Jahren mit der Diagnose Endometriose und verlinkter, medikamentöser Therapie für das Jahr 2021

, 1				
	Anzahl der Patientinnen in der GKV			
	1. Diagnose N80 <sup>a</sup>			
Patientinnen mit Endometriose	127.776			
	2. Verlinkte Therapie			
Patientinnen mit verlinkter Therapie	23.727			
3. Endometriose-	bedingte Schmerzen trotz Behandlung <sup>b</sup> : 34,4 %			
Vorbehandelte Patientinnen mit symptomatischer Endometriose 8.163°				
<sup>a</sup> Patientinnen mit einer "gesicherten" oder einer "Zustand nach" Diagnose N80 (N80.0, N80.1, N80.2, N80.3, N80.4, N80.5, <sup>b</sup> Angaben gemäß Becker et al. [34] <sup>c</sup> Dargestellte Patientenzahlen sind auf ganze Zahlen gerundet.				

# Limitationen der Auswertung des IQVIA<sup>TM</sup> Disease Analyzer

Die hier dargestellte Auswertung des IQVIA<sup>TM</sup> Disease Analyzer unterliegt bestimmten Limitationen. So wurden nur Patientinnen mit einer gesicherten Diagnose betrachtet. Aufgrund der stark verzögerten Diagnosestellung kann an dieser Stelle nicht ausgeschlossen werden, dass weitere Patientinnen von einer Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie profitieren würden [18]. Nichtsdestotrotz ist dieses Vorgehen aufgrund des komplexen Krankheitsbildes sinnvoll. Darüber hinaus kommen nur diagnostizierte Patientinnen für eine Therapie mit der Relugolix-Kombinationstherapie infrage.

Weiterhin wurden ausschließlich Patientinnen eingeschlossen, die eine Therapie in Anspruch genommen haben. Dieses Vorgehen könnte zu einer Unterschätzung führen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass auch einige der Patientinnen, die keine von der behandelten Ärztin/dem behandelten Arzt verordnete Therapie erhielten, unter mäßigen bis starken Symptomen von Endometriose litten. Patientinnen könnten beispielsweise auch auf rezeptfreie Analgetika zur Behandlung ihrer Schmerzen zurückgreifen.

Außerdem muss bedacht werden, dass zur Bestimmung des Therapieansprechens ausschließlich der Effekt auf die vorliegende Schmerzsymptomatik beurteilt wurde. Der Effekt einer medikamentösen Therapie (hier mit Gestagenen) auf weitere Symptome wie beispielsweise die Hypermenorrhoe wurde dagegen nicht betrachtet. In diesem Zusammenhang gilt es auch zu berücksichtigen, dass zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen, die trotz Behandlung weiterhin unter Endometriose-bedingten Schmerzen leiden, ausschließlich der Anteil der Patientinnen betrachtet wurde, die auf eine Therapie mit Gestagenen nicht ausreichend angesprochen haben [34]. Dieses Vorgehen ist legitim, da die Relugolix-Kombinationstherapie nach Versagen der Erstlinientherapie eingesetzt wird und Gestagene gemäß gemeinsamer S2k-Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG als Erstlinientherapie empfohlen werden [4].

Außerdem ist zu beachten, dass diese Auswertung keine Rückschlüsse darauf ermöglicht, wie viele Patientinnen im Betrachtungszeitraum statt oder zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie ein invasives Verfahren zur Behandlung der Endometriose-bedingten Symptome in Anspruch genommen haben. Dieser Aspekt wird im nachfolgenden Abschnitt evaluiert.

#### Ergebnisse der Auswertung der deutschen Krankenhausstatistik

Um die Anzahl der invasiven Prozeduren aufgrund von Endometriose im Jahr 2021 zu ermitteln, wurde zunächst eine Analyse des statistischen Bundesamtes zur deutschen Krankenhausstatistik herangezogen.

So wurden insgesamt im Jahr 2021 laut statistischem Bundesamt 29.755 Krankenhauspatientinnen zwischen 15 bis unter 50 Jahren mit der Hauptdiagnose N80 registriert (unabhängig von der Durchführung eines Eingriffs) [93].

Basierend auf der Angabe, dass **29.755 Krankenhauspatientinnen** zwischen 15 bis unter 50 Jahren mit der **Hauptdiagnose N80** erfasst wurden, wurde zusätzlich die entsprechende Zahl für GKV-Patientinnen zwischen 15 und 50 Jahren ermittelt (Tabelle 3-9). Hierzu wurde die Anzahl der Patientinnen in der GKV folgendermaßen berechnet: Im Jahr 2021 waren laut Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 37.977.962 weibliche Personen in der GKV versichert [84]. In Deutschland lebten im Jahr 2021 gemäß Statistischem Bundesamt insgesamt 42.170.339 weibliche Personen [85]. Daraus ergibt sich ein GKV-Anteil von ~ 90,0 % für die weibliche Gesamtbevölkerung in Deutschland. Somit ergeben sich für das Jahr 2021 insgesamt **26.797 GKV-Krankenhauspatientinnen** zwischen 15 bis unter 50 Jahren mit der **Hauptdiagnose N80** (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Anzahl der Krankenhauspatientinnen im Alter von 15 bis unter 50 Jahren mit der Hauptdiagnose Endometriose für das Jahr 2021

Deutsche Krankenhausstatistik:  Anzahl der Krankenhauspatientinnen im Alter von 15 bis unter 50 Jahren mit der Hauptdiagnose N80 <sup>a</sup> für das Jahr 2021				
Vollstationäre Patientinnen mit der Hauptdiagnose N80 <sup>a</sup>				
Krankenhauspatientinnen	29.755			
Anzahl der GKV-Krankenhauspatientinnen 26.797 <sup>b</sup>				
<sup>a</sup> Mit den Unterdiagnosen N80 0 N80 1 N80 2 N80 3 N80 4 N80 5 N80 6 N80 8 und N80 9				

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Mit den Unterdiagnosen N80.0, N80.1, N80.2, N80.3, N80.4, N80.5, N80.6, N80.8 und N80.9

Da nicht auszuschließen ist, dass ein bestimmter Anteil der erfassten Krankenhauspatientinnen nicht für einen invasiven Eingriff zur Behandlung der Endometriose, sondern beispielsweise im Rahmen einer Biopsieentnahme zur Diagnosesicherung stationär behandelt wurde, wurde zusätzlich eine weitere Anfrage an das statistische Bundesamt zur deutschen Krankenhausstatistik gestellt [92].

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen in der GKV ausgehend von der Gesamtzahl der Patientinnen wurde mit der exakten Zahl gerechnet (29.755 × 0.900584697694747). Dargestellte Zahlen sind auf ganze Zahlen gerundet.

Hierzu wurde zunächst abgefragt, welche OPS-Codes bei vollstationären Patientinnen mit der Hauptdiagnose N80 im Jahr 2021 angefallen sind (detaillierte Angaben hierzu finden sich unter [92]). Basierend auf diesen Informationen wurden die drei häufigsten OPS-Codes, die bei Patientinnen mit Endometriose angegeben wurden, ermittelt. Hierzu zählen die folgenden operativen Eingriffe:

- OPS-5-651: Lokale Exzision und Destruktion des Ovarialgewebes
- OPS-5-702: Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe der Vagina und des Douglasraumes
- OPS-5-683: Uterusexstirpation [Hysterektomie]

Im nächsten Schritt wurden dann vollstationäre Patientinnen im Alter von 15 bis unter 50 Jahren<sup>3</sup> mit der Hauptdiagnose N80 (N80.0, N80.1, N80.2, N80.3, N80.4, N80.5, N80.6, N80.8 und N80.9) eingeschlossen, die sich einem der genannten Eingriffe (OPS-5-651, OPS-5-702, OPS-5-683) unterzogen haben (Tabelle 3-10).

Diese Auswertung ergab, dass im Jahr 2021 bei vollstationären Patientinnen im Alter von 15 bis unter 50 Jahren mit der Hauptdiagnose N80 insgesamt **27.806 Eingriffe** (OPS-Codes: 5-651, 5-702, 5-683) durchgeführt wurden (Tabelle 3-10). Bei 47,7 % dieser Eingriffe handelte es sich um eine "lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe der Vagina und des Douglasraumes" (OPS-Code: 5-702), dies entspricht insgesamt 13.272 Prozeduren. Eine "lokale Exzision und Destruktion des Ovarialgewebes" wurde in 42,4 % der hier aufgeführten Fälle (11.779 Prozeduren) und eine "Uterusexstirpation [Hysterektomie]" (OPS-Code: 5-683) in 2.755 Fällen (9,9 %) durchgeführt.

\_

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Die Angaben des statistischen Bundesamtes sind nach entsprechenden Altersgruppen aufgeschlüsselt (z. B. 15–20 Jahre, 20–25 Jahre, [...], 45–50 Jahre etc. Daher wurden für die Betrachtung auch Patientinnen unter 18 Jahren eingeschlossen.

Tabelle 3-10: DRG-Statistik zu Endometriose-bedingten invasiven Verfahren in Deutschland für das Jahr 2021

Hauptdiagnose		Anzahl der durchgeführten Prozeduren (Patientinnen im Alter von 15 bis unter 50 Jahren) OPS-Code				
ICD-10	Code	5-651	5-702	5-683	Summe	
N80.0	Endometriose des Uterus inkl. Adenomyosis uteri	883	1.086	2.407	4.376	
N80.1	Endometriose des Ovars	7.196	2.811	73	10.080	
N80.2	Endometriose der Tuba uterina	57	60	4	121	
N80.3	Endometriose des Beckenperitoneums	2.827	7.768	161	10.756	
N80.4	Endometriose des Septum rectovaginale und der Vagina	182	415	20	617	
N80.5	Endometriose des Darmes	160	265	26	451	
N80.6	Endometriose in Hautnarbe	15	39	0	54	
N80.8	Sonstige Endometriose inkl. Thorakale Endometriose	356	717	59	1.132	
N80.9 Endometriose, nicht näher bezeichnet		103	111	5	219	
Summe	Summe der Eingriffe gesamt					
N80.x	Endometriose	11.779	13.272	2.755	27.806	

5-651: Lokale Exzision und Destruktion des Ovarialgewebes

5-702: Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe der Vagina und des Douglasraumes

5-683: Uterusexstirpation [Hysterektomie]

Quelle: [92]

Basierend auf der Angabe, dass **27.806 Eingriffe** (OPS-Codes: 5-651, 5-702, 5-683) bei Patientinnen zwischen 15 bis unter 50 Jahren mit der Hauptdiagnose N80 durchgeführt wurden, wurde zusätzlich die entsprechende Zahl für GKV-Patientinnen zwischen 15 und 50 Jahren ermittelt (Tabelle 3-11). Basierend auf einem GKV-Anteil von ~ 90,0 % für die weibliche Gesamtbevölkerung [84, 85], ergeben sich für das Jahr 2021 insgesamt **25.042 Eingriffe**, die an **GKV-Patientinnen** durchgeführt wurden (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Anzahl der Eingriffe bei vollstationären Patientinnen im Alter von 15 bis unter 50 Jahren mit der Hauptdiagnose Endometriose für das Jahr 2021

Deutsche Krankenhausstatistik:				
Anzahl der invasiven Eingriffe bei vollstationären Patientinnen im Alter von 15 bis unter 50 Jahren mit der Hauptdiagnose N80 <sup>a</sup> für das Jahr 2021				
Vollstationäre Patientinnen mit der Hauptdiagnose N80 <sup>a</sup>				
Anzahl der Eingriffe	27.806 Eingriffe <sup>b</sup>			
Anzahl der Eingriffe (nur GKV-Anteil)	25.042 Eingriffe <sup>b,c</sup>			

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Mit den Unterdiagnosen N80.0, N80.1, N80.2, N80.3, N80.4, N80.5, N80.6, N80.8 und N80.9

#### Limitationen der Auswertung der deutschen Krankenhausstatistik

Die Daten des statistischen Bundesamtes unterliegen bestimmten Einschränkungen. Wie bereits ausgeführt, muss angenommen werden, dass ein bestimmter Anteil der erfassten **29.755 Krankenhauspatientinnen** mit der Hauptdiagnose N80 (entsprechend **26.797 GKV-Krankenhauspatientinnen**; vgl. Tabelle 3-9) nicht für einen invasiven Eingriff zur Behandlung der Endometriose, sondern beispielsweise im Rahmen einer Biopsieentnahme zur Diagnosesicherung stationär aufgenommen wurde. So könnte diese Betrachtung tendenziell zu einer Überschätzung der Patientenzahl führen.

Aufgrund dessen wurde zusätzlich eine Betrachtung der drei häufigsten OPS-Codes, die bei vollstationären Patientinnen mit der Hauptdiagnose N80 im Jahr 2021 angefallen sind, herangezogen. Insgesamt wurden im Jahr 2021 laut statistischem Bundesamt 27.806 Eingriffe (OPS-Codes: 5-651, 5-702, 5-683) bei Patientinnen zwischen 15 bis unter 50 Jahren mit der Hauptdiagnose N80 durchgeführt. Dies entspricht 25.042 Eingriffen, die an GKV-Patientinnen durchgeführt wurden (Tabelle 3-11). Die Betrachtung der drei häufigsten OPS-Codes könnte wiederrum tendenziell zu einer Unterschätzung der Patientenzahl führen. Gleichzeitig gilt es aber auch zu bedenken, dass hier eine leichte Überschätzung der Patientenzahlen vorliegen könnte, da bei der operativen Behandlung der Endometriose auch mehrere der genannten OPS-Codes bei einer einzelnen Patientin anfallen könnten.

Setzt man nun die Anzahl der in Tabelle 3-11 aufgeführten Eingriffe in Relation zur Anzahl der Krankenhauspatientinnen (29.755 Krankenhauspatientinnen bzw. 26.797 GKV-Krankenhauspatientinnen, Tabelle 3-9), entspricht dies einem Anteil von 93,4 %. Es kann angenommen werden. dass die hier gemachte 29.775 Krankenhauspatientinnen bzw. 26.797 GKV-Krankenhauspatientinnen durchaus die tatsächliche Patientenpopulation widerspiegelt. Die Diskrepanz zwischen der Anzahl der Krankenhauspatientinnen und den erfassten durchgeführten Prozeduren könnte darauf zurückgeführt werden, dass hier nur die drei häufigsten OPS-Codes betrachtet wurden.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Es wird dabei angenommen, dass ein Eingriff pro Patientin pro Jahr durchgeführt wurde.

 $<sup>^{\</sup>rm c}$  Zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen in der GKV ausgehend von der Gesamtzahl der Patientinnen/Gesamtzahl der Eingriffe wurde mit der exakten Zahl gerechnet (27.806  $\times$  0.900584697694747). Dargestellte Zahlen sind auf ganze Zahlen gerundet.

Außerdem muss berücksichtigt werden, dass hier nur Informationen zu Patientinnen, die stationär aufgenommen wurden, betrachtet wurden. Daraus könnte sich eine Unterschätzung im Hinblick auf die ambulant durchgeführten Eingriffe ergeben.

# Ermittlung des Anteils der Patientinnen, die nach einem invasiven Verfahren ein Rezidiv erleiden

Gemäß Label ist die Relugolix-Kombinationstherapie bei Patientinnen zur symptomatischen Behandlung der Endometriose indiziert, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden [32]. Entsprechend wurde in einem nächsten Schritt der Anteil der Patientinnen ermittelt, die nach einer chirurgischen Behandlung ihrer Endometriose ein Rezidiv erleiden und somit eine alternative Therapieoption benötigen. Hierzu wurde die Publikation von Guo et al. herangezogen [94]. Gemäß den Angaben von Guo et al. erleiden 21,5 % der Patientinnen 2 Jahren nach einem operativen Eingriff ein Rezidiv [94].

Tabelle 3-12: Ermittlung der Anzahl der GKV-Patientinnen im Alter von 15 bis unter 50 Jahren mit Rezidiv nach einem operativen Eingriff

Deutsche Krankenhausstatistik:  Anzahl der Krankenhauspatientinnen im Alter von 15 bis unter 50 Jahren mit der Hauptdiagnose N80a für das Jahr 2021				
Krankenhauspatientinnen 29.755				
Anzahl der GKV-Krankenhauspatientinnen 26.797 <sup>b</sup>				
Anteil der Patientinnen, die innerhalb von 2 Jahren nach einem operativen Eingriff ein Rezidiv erleiden: 21,5 %°				
Patientinnen mit Rezidiv 6.398				
GKV-Patientinnen mit Rezidiv 5.762				

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Mit den Unterdiagnosen N80.0, N80.1, N80.2, N80.3, N80.4, N80.5, N80.6, N80.8 und N80.9

Zusammenführung der Auswertungen des IQVIA<sup>TM</sup> Disease Analyzer sowie der deutschen Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes

Basierend auf den hier dargestellten Auswertungen des IQVIA™ Disease Analyzer sowie den Angaben der deutschen Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes ergibt sich somit insgesamt für die Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation unter Berücksichtigung der Patientinnen, die eine medikamentöse Therapie oder ein invasives Verfahren zur Behandlung der Endometriose in Anspruch genommen haben, eine Spanne von **8.163 bis 13.925 GKV-Patientinnen** (Tabelle 3-13, Abbildung 3-3).

 $<sup>^{\</sup>rm b}$  Zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen in der GKV ausgehend von der Gesamtzahl der Patientinnen/Gesamtzahl der Eingriffe wurde mit der exakten Zahl gerechnet (29.755  $\times$  0.900584697694747). Dargestellte Zahlen sind auf ganze Zahlen gerundet.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Der Anteil der Patientinnen mit Rezidiv nach einem operativen Eingriff wurde basierend auf der Publikation von Guo et al. ermittelt [94].

Tabelle 3-13: Bestimmung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation basierend auf den Daten des IQVIA<sup>TM</sup> Disease Analyzer sowie der deutschen Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes

IQVIA <sup>TM</sup> Disease Analyzer:  Patientinnen mit der Diagnose N80 <sup>a</sup> (Alterspanne: 18 bis 49 Jahre) und paralleler Verordnung einer					
medikamentösen, verlinkten Therapie für das Jahr 2021					
	Therapie mit Diagnose N80 verlinkt				
Anzahl der Patientinnen mit verlinkter Therapie und fehlendem Therapieansprechen	9.065 <sup>b</sup> Patientinnen				
Anzahl der GKV-Patientinnen mit verlinkter Therapie und fehlendem Therapieansprechen	8.163 Patientinnen				
Deutsche Krankenl	hausstatistik:				
Anzahl der invasiven Eingriffe bei vollstationären Pa Hauptdiagnose N80ª fi					
Krankenhauspatientinnen	29.755				
Anzahl der GKV-Krankenhauspatientinnen	26.797				
Anteil der Patientinnen, die innerhalb von 2 Jahren nac 21,5 %					
Patientinnen mit Rezidiv	6.398				
GKV-Patientinnen mit Rezidiv	5.762				
IQVIA™ Disease Analyzer & deu	tsche Krankenhausstatistik:				
GKV-Patientinnen mit der Diagnose N80 mit medikam	nentöser Therapie und/oder invasivem Verfahren				
Anzahl der Patientin	nnen in der Zielpopulation (gesamt): 9.065 – 15.463				
Anzahl der GKV	-Patientinnen in der Zielpopulation: 8.163 – 13.925				
a Mit den Unterdiagnosen N80.0, N80.1, N80.2, N80.3, N80.4, N80.5, N80.6, N80.8 und N80.9 b Ausgehend von der aus dem IQVIA™ Disease Analyzer stammenden, angegebenen Anzahl der GKV-Patientinnen mit Therapie wurde die Gesamtzahl der Patientinnen mit Therapie berechnet: Hierzu wurde der Anteil der Patientinnen in der GKV folgendermaßen ermittelt: laut Bundesministerium für Gesundheit (BMG) waren im Jahr 2021 37.977.962 weibliche Personen in der GKV versichert [84]. In Deutschland lebten im Jahr 2021 gemäß Statistischem Bundesamt insgesamt 42.170.339 weibliche Personen [85]. Daraus ergibt sich ein GKV-Anteil von ~ 90,0 % für die weibliche Gesamtbevölkerung in Deutschland. Zur Bestimmung der Gesamtzahl der Patientinnen ausgehend von der Anzahl der GKV-Patientinnen wurde mit dem exakten Wert gerechnet. Dargestellte Patientenzahlen sind auf ganze Zahlen gerundet. c Der Anteil der Patientinnen mit Rezidiv nach einem operativen Eingriff wurde basierend auf der Publikation von Guo et al. ermittelt [94].					

Dabei entspricht die untere Angabe von 8.163 GKV-Patientinnen, den Patientinnen, die gemäß IQVIA<sup>TM</sup> Disease Analyzer eine mit der Diagnose N80 verlinkte Therapie erhielten unter Berücksichtigung des Anteils der Patientinnen, die nicht ausreichend auf eine medikamentöse Therapie ansprechen (Tabelle 3-8). Die obere Angabe der Spanne ergibt sich aus den genannten **8.163 GKV-Patientinnen**, sowie den **5.762 GKV-Krankenhauspatientinnen**, die nach einer Operation innerhalb von 2 Jahren ein Rezidiv erleiden [94]. Aus der Addition der GKV-Patientinnen mit medikamentöser Therapie und den GKV-Patientinnen, die nach einem

invasiven Verfahren ein Rezidiv erleiden, ergibt sich daher als obere Spanne der Zielpopulation eine Anzahl von 13.925 GKV-Patientinnen (Tabelle 3-13, Abbildung 3-3). Dabei ist zu berücksichtigten, dass die obere Angabe der Spanne eine Überschätzung darstellt, da unklar ist, wie viele der Patientinnen, die eine medikamentöse Therapie in Anspruch genommen haben und im Rahmen des IQVIA<sup>TM</sup> Disease Analyzer erfasst wurden, im selben Zeitraum im Rahmen der deutschen Krankenhausstatistik erfasst wurden. Die genannten Unsicherheiten werden durch die Angabe der Spanne von **8.163 bis 13.925 GKV-Patientinnen** hinreichend abgebildet.

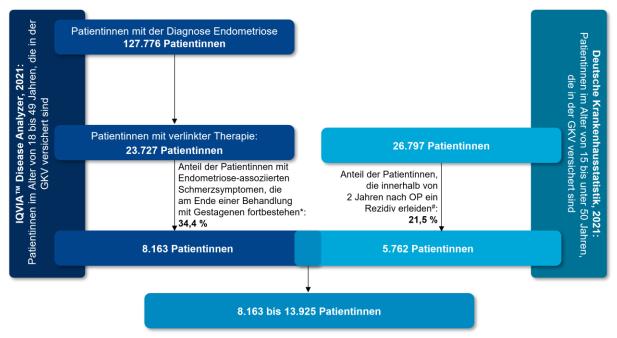


Abbildung 3-3: Herleitung der Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation von Ryeqo<sup>®</sup> \* Der Anteil der Patientinnen mit Endometriose-assoziierten Schmerzsymptomen wurde anhand der Angaben von Becker et al. ermittelt [34].

#### **Diskussion und Zusammenfassung**

Insgesamt ergibt sich eine gewisse Diskrepanz zwischen der Herleitung der Prävalenz anhand von publizierten Studien, die in Abschnitt 3.2.3 erfolgte, einerseits und der in diesem Abschnitt dargestellten Auswertungen basierend auf dem IQVIA<sup>TM</sup> Disease Analyzer und der deutschen Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes andererseits.

Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 dargelegt, erfolgt die Diagnosestellung Endometriose in vielen Fällen stark verzögert [18]. Ein Grund hierfür ist unter anderem, dass die Endometriose noch immer häufig trotz starker Beschwerden von den Ärztinnen und Ärzten erst deutlich verzögert erkannt wird. Darüber hinaus ist eine sehr ausführliche Anamnese notwendig, um die Endometriose zu erkennen. Insbesondere da die Patientinnen häufig von belastenden, aber unspezifisch oder diffus scheinenden Symptomen berichten [18]. Gleichzeitig gibt es keine Korrelation zwischen Ausmaß der Endometriose und der Symptomschwere [14, 19]. Neben

<sup>&</sup>lt;sup>#</sup> Der Anteil der Patientinnen, die innerhalb von 2 Jahren nach OP ein Rezidiv erleiden, wurde anhand der Angaben von Guo et al. ermittelt [94].

ärztlichen Fehldiagnosen trägt die Bagatellisierung der Schmerzen im sozialen Umfeld ebenfalls massiv zur Verzögerung der Diagnose bei [18]: Viele Patientinnen ordnen ihre teilweise sehr starken Regelschmerzen als "normal" ein und suchen selbst bei stärksten Schmerzen zunächst keinen ärztlichen Rat. Häufig werden die Schmerzen der Patientin aber auch von der Ärztin oder dem Arzt nicht ausreichend ernst genommen und als "normale Regelschmerzen" abgetan [5]. In Deutschland und Europa durchgeführte Studien stellten ein durchschnittliches Alter der Frauen bei Diagnosestellung um die 35 Jahre fest [18, 95].

Weiterhin ist darauf hinzuweisen, dass die Relugolix-Kombinationstherapie aufgrund ihrer empfängnisverhütenden Eigenschaften nicht für Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch geeignet ist [32, 96]. Dieser Aspekt wird in der Herleitung nicht näher betrachtet, da hierzu keine geeigneten Daten vorliegen, könnte aber zu einer Überschätzung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation führen. Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass nach Absetzen der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie der Eisprung rasch wieder auftritt [32].

Insgesamt stellen die hier gemachten Angaben zur Größe der Zielpopulation basierend auf den Daten des IQVIA<sup>TM</sup> Disease Analyzer sowie der deutschen Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes daher eine valide Schätzung der Zielpopulation der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) dar.

# 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Relugolix- Kombinationstherapie (Ryeqo®)	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Erheblich	8.163 – 13.925

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) wird angewendet "bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose" [32], dabei wird im hier vorliegenden Dossier das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Relugolix-Kombinationstherapie medizinischen Zusatznutzens der dieser Patientenpopulation untersucht. Somit entspricht die Patientenpopulation, für die ein Zusatznutzen beansprucht wird, der gesamten Zielpopulation der Kombinationstherapie. Dies entspricht, wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, 8.163 bis 13.925 Patientinnen.

Wie in Modul 4 B dieses Dossiers dargestellt, zeigt die Therapie mit der Relugolix-Kombinationstherapie für Patientinnen mit symptomatischer Endometriose in der Gesamtschau der Ergebnisse einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

#### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Beschreibung der Erkrankung sowie zum therapeutischen Bedarf basieren auf internen Unterlagen von Gedeon Richter und den darin genannten Quellen. Zur Identifikation weiterer Quellen wurde außerdem eine orientierenden Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed durchgeführt.

Zur Bestimmung der Prävalenz wurde eine orientierende Literaturrecherche nach Publikationen epidemiologischer Studien in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed durchgeführt. Es wurden die Suchbegriffe *endometriosis, epidemiology, prevalence*, und *incidence* in verschiedenen Kombinationen verwendet. Die Suche wurde im Zeitraum vom 10. bis 14. Oktober 2022 durchgeführt. Außerdem wurde zur Ableitung der Zielpopulation der Relugolix-Kombinationstherapie eine Auswertung des IQVIA<sup>TM</sup> Disease Analyzer von Gedeon Richter in Auftrag gegeben sowie eine Abfrage der deutschen Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes durchgeführt.

Die Angaben zur Anzahl weiblichen Personen in der GKV und zur weiblichen Bevölkerung entstammen den Statistiken des BMG (<u>www.bundesgesundheitsministerium.de</u>) und des Statistischen Bundesamtes (<u>www.destatis.de</u>).

#### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- 1. Fächerverbund Frauenheilkunde der Charité Universitätsmedizin Berlin (2023): Informationen zu Endometriose: Therapie. [Zugriff: 01.01.2023]. URL: <a href="https://frauenklinik.charite.de/leistungen/endometriose/">https://frauenklinik.charite.de/leistungen/endometriose/</a>.
- 2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Endometriose. [Zugriff: 12.11.2022]. URL: https://www.gesundheitsinformation.de/endometriose.html.
- 3. Mechsner S (2016): Endometriosis: Eine oft verkannte Schmerzerkrankung. Schmerz; 30(5):477-90.
- 4. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2020): Diagnosis and therapy of endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 045/015). [Zugriff: 10.11.2021]. URL: <a href="https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-0451-S2k-Diagnostik\_Therapie-Endometriose\_2020-09.pdf">https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-0451-S2k-Diagnostik\_Therapie-Endometriose\_2020-09.pdf</a>.
- 5. Renner SP, Burghaus S, Hackl J, Hartmann PG, Knoll MA, Küpker W (2013): Endometriose. Gynäkologische Endokrinologie; 11(2):115-28.
- 6. The American Fertility Society (1979): Classification of endometriosis. Fertil Steril; 32(6):633-4.
- 7. Lee SY, Koo YJ, Lee DH (2021): Classification of endometriosis. Yeungnam Univ J Med; 38(1):10-8.
- 8. American Society for Reproductive Medicine (1997): Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril; 67(5):817-21.
- 9. Tuttlies F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW, Wustlich M, et al. (2008): ENZIAN-Klassifikation zur Diskussion gestellt: Eine neue differenzierte Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose. Journal für Gynäkologische Endokrinologie (Ausgabe für Österreich) 2(2):7-13.
- 10. Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, Sillem M, Oppelt P, Schweppe KW, et al. (2021): The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica; 100(7):1165-75.
- 11. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA (2020): Endometriosis. N Engl J Med; 382(13):1244-56.
- 12. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P (2019): Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. Nat Rev Endocrinol; 15(11):666-82.
- 13. De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, Dirksen CD, Hummelshoj L, Simoens S (2013): The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. Hum Reprod; 28(10):2677-85.
- 14. Mechsner S (2021): Endometrioseschmerz beherrschen. Der Schmerz; 35(3):159-71.
- 15. Campo S, Campo V, Benagiano G (2012): Adenomyosis and infertility. Reprod Biomed Online; 24(1):35-46.

- 16. Borrelli GM, Carvalho KI, Kallas EG, Mechsner S, Baracat EC, Abrão MS (2013): Chemokines in the pathogenesis of endometriosis and infertility. Journal of Reproductive Immunology; 98(1):1-9.
- 17. Della Corte L, Di Filippo C, Gabrielli O, Reppuccia S, La Rosa VL, Ragusa R, et al. (2020): The Burden of Endometriosis on Women's Lifespan: A Narrative Overview on Quality of Life and Psychosocial Wellbeing. Int J Environ Res Public Health; 17(13)
- 18. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, et al. (2012): Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. Hum Reprod; 27(12):3412-6.
- 19. Halis G, Kopf A, Mechsner S, Bartley J, Thode J, Ebert AD (2006): Schmerztherapeutische Optionen bei Endometriose. Dtsch Arztebl International; 103(17)
- 20. Burghaus S, Beckmann MW (2021): Endometriose gynäkologische Diagnostik und Therapie. Der Schmerz; 35(3):172-8.
- 21. Schäfer SD, Kiesel L (2020): Diagnostik und Therapie der Endometriose gemäß S2k-Leitlinie. Gynäkologische Endokrinologie; 18(1):21-30.
- 22. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group (2022): Endometriosis: Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. [Zugriff: 25.04.2023]. URL: <a href="https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Endometriosis/ESHRE-GUIDELINE-ENDOMETRIOSIS-2022\_2.pdf?la=en&hash=E1628E24D374F3EE6C9651EDB33235F8EB8ACBDA">https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Endometriosis/ESHRE-GUIDELINE-ENDOMETRIOSIS-2022\_2.pdf?la=en&hash=E1628E24D374F3EE6C9651EDB33235F8EB8ACBDA</a>.
- 23. World Health Organization (WHO) (2018): WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescent. [Zugriff: 24.04.2023]. URL: <a href="https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390">https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390</a>.
- 24. Braun J, Schäfer SD, Kiesel L (2015): Systemische Therapie der Endometriose: Alternativen zur Hormontherapie. Der Gynäkologe; 48(3):237-42.
- 25. Häuser W, Bock F, Hüppe M, Nothacker M, Norda H, Radbruch L, et al. (2020): Empfehlungen zweiten Aktualisierung Leitlinie der der **LONTS** Langzeitanwendungen von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen. Der Schmerz; 34:204-44.
- 26. AstraZeneca GmbH (1998): Zoladex®-GYN; Fachinformation. Stand: März 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 27. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH (1994): METRELEF® 0,15 mg Nasenspray, Lösung; Fachinformation. Stand: Februar 2023 [Zugriff: 17.11.2021]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 28. Ferring GmbH (1995): DECAPEPTYL Gyn 3,75 mg; Fachinformation. Stand: März 2015 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 29. Jenapharm GmbH & Co. KG (2010): Visanne<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 30. Pfizer Pharma GmbH (1995): Synarela<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 31. Takeda GmbH (1999): Enantone<sup>®</sup>-Gyn Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 32. Gedeon Richter Plc. (2021): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2023. [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231030160756/anx">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231030160756/anx</a> 160756 de.pdf.

- 33. Poulos C, Soliman AM, Renz CL, Posner J, Agarwal SK (2019): Patient Preferences for Endometriosis Pain Treatments in the United States. Value Health; 22(6):728-38.
- 34. Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS (2017): Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. Fertility and sterility; 108(1):125-36.
- 35. Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A (2017): Nonsteroidal antiinflammatory drugs for pain in women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev:
- 36. Henzl MR, Buttram V, Segre EJ, Bessler S (1977): The treatment of dysmenorrhea with naproxen sodium: a report on two independent double-blind trials. Am J Obstet Gynecol; 127(8):818-23.
- 37. Roy S (1983): A double-blind comparison of a propionic acid derivative (ibuprofen) and a fenamate (mefenamic acid) in the treatment of dysmenorrhea. Obstet Gynecol; 61(5):628-32.
- 38. Libra-Pharm GmbH (1980): Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: Januar 2022 [Zugriff: 25.04.23]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 39. Donnez J, Dolmans M-M (2021): GnRH Antagonists with or without Add-Back Therapy: A New Alternative in the Management of Endometriosis? Int J Mol Sci; 22(21):11342.
- 40. Nirgianakis K, Vaineau C, Agliati L, McKinnon B, Gasparri ML, Mueller MD (2020): Risk factors for non-response and discontinuation of Dienogest in endometriosis patients: A cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand; 100(1):30-40.
- 41. Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, Roberto A, Alberico D, Dhouha D, et al. (2016): Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. Fertil Steril; 105(3):734-43.e3.
- 42. Lee JH, Song JY, Yi KW, Lee SR, Lee DY, Shin JH, et al. (2018): Effectiveness of Dienogest for Treatment of Recurrent Endometriosis: Multicenter Data. Reprod Sci; 25(10):1515-22.
- 43. Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G (2005): Adenomyosis in endometriosis--prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. Hum Reprod; 20(8):2309-16.
- 44. Jenapharm GmbH & Co. KG (2013): Jaydess®; Fachinformation. Stand: Mai 2022 [Zugriff: 21.03.2023]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 45. Pfizer Pharma GmbH (2007): SAYANA®; Fachinformation. Stand: Mai 2021 [Zugriff: 21.03.2023]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 46. Jensen JT, Schlaff W, Gordon K (2018): Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. Fertil Steril; 110(1):137-52.e1.
- 47. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N (2008): Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Fertil Steril; 90(5):1583-8.
- 48. Casper RF (2017): Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. Fertil Steril; 107(3):533-6.
- 49. Chapron C, Souza C, Borghese B, Lafay-Pillet MC, Santulli P, Bijaoui G, et al. (2011): Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating

- severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. Hum Reprod; 26(8):2028-35.
- 50. Waller KG, Shaw RW (1993): Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long-term follow-up. Fertil Steril; 59(3):511-5.
- 51. Schippert C, Garcia-Rocha G, Wüstemann M, Schlößer H (2007): Wie sinnvoll ist die Gabe von GnRH-Analoga bei Endometriose? Rezidivhäufigkeit und postoperative Schwangerschaftsrate nach mikrochirurgischen Sterilitätslaparotomien bei excessiver Endometriose (rAFS Grad IV). Geburtshilfe Frauenheilkunde
- 52. D'Alessandro G, Barra F, Ferrero S (2020): Use of GnRH analogue in the endometriosis recurrence after surgery. Gynecology and Pelvic Medicine;
- 53. Imesch P, Fink D (2018): Chirurgie der infiltrativ wachsenden Endometriose. Gynäkologie 1:6-9.
- 54. Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R (2004): Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. Fertil Steril; 82(4):878-84.
- 55. Shakiba K, Bena JF, McGill KM, Minger J, Falcone T (2008): Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. Obstet Gynecol; 111(6):1285-92.
- 56. Cheong Y, Tay P, Luk F, Gan HC, Li TC, Cooke I (2008): Laparoscopic surgery for endometriosis: How often do we need to re-operate? J Obstet Gynaecol; 28(1):82-5.
- 57. Neis KJ, Zubke W, Fehr M, Römer T, Tamussino K, Nothacker M (2016): Hysterectomy for benign uterine disease. Deutsches Ärzteblatt International; 113(14):242.
- 58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Gebärmutterentfernung (Hysterektomie). [Zugriff: 06.04.2022]. URL: https://www.gesundheitsinformation.de/gebaermutterentfernung-hysterektomie.html.
- 59. Farquhar CM, Sadler L, Harvey SA, Stewart AW (2005): The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology; 112(7):956-62.
- 60. Altman D, Granath F, Cnattingius S, Falconer C (2007): Hysterectomy and risk of stress-urinary-incontinence surgery: nationwide cohort study. Lancet (London, England); 370(9597):1494-9.
- 61. Laughlin-Tommaso SK, Khan Z, Weaver AL, Smith CY, Rocca WA, Stewart EA (2018): Cardiovascular and metabolic morbidity after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. Menopause (New York, NY); 25(5):483-92.
- 62. Ingelsson E, Lundholm C, Johansson ALV, Altman D (2011): Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. European Heart Journal; 32(6):745-50.
- 63. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT, Stewart EA (2012): Hysterectomy, oophorectomy, estrogen, and the risk of dementia. Neuro-degenerative diseases; 10(1-4):175-8.
- 64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): HTA-Bericht: Schmerzen bei Endometriose Helfen anstelle von Schmerzmedikamenten auch andere Verfahren? [Zugriff: 04.04.2023]. URL: <a href="https://www.iqwig.de/download/ht19-02">https://www.iqwig.de/download/ht19-02</a> schmerzen-bei-endometriose htabericht v1-1.pdf.
- 65. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2023): Glossar: Gebärfähiges Alter. [Zugriff: 24.04.2023]. URL: <a href="https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Glossar/gebaerfaehiges-alter.html">https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Glossar/gebaerfaehiges-alter.html</a>.

- 66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Regelungen für die Vereinbarung von Sicherstellungszuschlägen gemäß § 136c Absatz 3 SGB V. [Zugriff: 26.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4955/2018-04-19\_SiZu-R\_Sicherstellungszuschlaege\_Aenderung\_TrG.pdf.
- Greendale GA, Lee NP, Arriola ER (1999): The menopause. Lancet (London, England); 67. 353(9152):571-80.
- 68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Wechseljahrsbeschwerden. [Zugriff: 25.04.2023]. URL: https://www.gesundheitsinformation.de/wechseljahrsbeschwerden.html.
- Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD (2014): Socioeconomic 69. position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and metaanalyses of studies across six continents. International journal of epidemiology; 43(5):1542-62.
- 70. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (1979): ICD-9 Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten, Verletzungen und Todesursachen 9. Revision. [Zugriff: 30.11.2022]. URL: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-WHO/Historie/icd-9vas.html;jsessionid=9E74832E34B26CCE4258A82AF01746EC.internet272?nn=9286 06.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2019): ICD-10-WHO 71. [Zugriff: 30.11.20221. Version 2019. URL: https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-who/kodesuche/htmlamtl2019/block-n80-n98.htm.
- 72. Göhring J, Drewes M, Kalder M, Kostev K (2022): Germany Endometriosis Pattern Changes; Prevalence and Therapy over 2010 and 2019 Years: A Retrospective Cross-Sectional Study. Int J Fertil Steril; 16(2):85-9.
- Mirkin D, Murphy-Barron C, Iwasaki K (2007): Actuarial analysis of private payer 73. administrative claims data for women with endometriosis. J Manag Care Pharm; 13(3):262-72.
- 74. Abbas S, Ihle P, Köster I, Schubert I (2012): Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms: findings from a statutory health insurance-based cohort in Germany. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol; 160(1):79-83.
- 75. Eisenberg VH, Weil C, Chodick G, Shalev V (2018): Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. Bjog; 125(1):55-62.
- Morassutto C, Monasta L, Ricci G, Barbone F, Ronfani L (2016): Incidence and 76. Estimated Prevalence of Endometriosis and Adenomyosis in Northeast Italy: A Data Linkage Study. PLoS One; 11(4):e0154227.
- Christ JP, Yu O, Schulze-Rath R, Grafton J, Hansen K, Reed SD (2021): Incidence, 77. prevalence, and trends in endometriosis diagnosis: a United States population-based study from 2006 to 2015. Am J Obstet Gynecol; 225(5):500.e1-.e9.
- 78. Brunes M, Altman D, Pålsson M, Söderberg M, Ek M (2021): Impact of hysterectomy on analgesic, psychoactive and neuroactive drug use in women with endometriosis: nationwide cohort study. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology; 128(5):846-55.

- 79. Zondervan KT, Yudkin PL, Vessey MP, Dawes MG, Barlow DH, Kennedy SH (1999): Patterns of diagnosis and referral in women consulting for chronic pelvic pain in UK primary care. Br J Obstet Gynaecol; 106(11):1156-61.
- 80. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2022): ICD- und OPS-Codes: Was sind ICD- und OPS-Codes? . [Zugriff: 08.12.2022]. URL: <a href="https://gesund.bund.de/was-sind-icd-und-ops-codes">https://gesund.bund.de/was-sind-icd-und-ops-codes</a>.
- 81. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2020): WEGWEISER ICD-10-GM: WESENTLICHE REGELUNGEN FÜR DEN VERTRAGSÄRZTLICHEN BEREICH. [Zugriff: 02.12.2022]. URL: <a href="https://www.kbv.de/media/sp/2020-12-21\_Wegweiser\_ICD-10-GM.pdf">https://www.kbv.de/media/sp/2020-12-21\_Wegweiser\_ICD-10-GM.pdf</a>.
- 82. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2022): ICD10 Code N94: Schmerz und andere Zustände im Zusammenhang mit den weiblichen Genitalorganen und dem Menstruationszyklus [Zugriff: 05.12.2022]. URL: <a href="https://gesund.bund.de/icd-code-suche/n94">https://gesund.bund.de/icd-code-suche/n94</a>.
- 83. Becker K, Heinemann K, Imthurn B, Marions L, Moehner S, Gerlinger C, et al. (2021): Real world data on symptomology and diagnostic approaches of 27,840 women living with endometriosis. Sci Rep; 11(1):20404.
- 84. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2021): Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2021. [Zugriff: 05.12.2022]. URL: <a href="https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\_Versicherte/KM1\_JD\_2021\_K\_bf.pdf">https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\_Versicherte/KM1\_JD\_2021\_K\_bf.pdf</a>.
- 85. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2022): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes für 2021: 12411-0003: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Geschlecht. [Zugriff: 05.12.2022]. URL: <a href="https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1670242778902&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0003&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb."
- 86. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2022): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes für 2021. 12411-0006: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Nationalität/Geschlecht/Familienstand. [Zugriff: 09.11.2022]. URL: <a href="https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1670241925568&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0006&auswahltext=&nummer=5&variable=5&name=GES&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb.
- 87. Robert Koch-Institut (2020): Gesundheit der Frauen in Deutschland, Kapitel 2. [Zugriff: 29.12.2022]. URL: <a href="https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/frauenbericht/02\_Gesundheit\_Frauen\_Ueberblick.pdf?\_\_blob=publicationFile.">https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/frauenbericht/02\_Gesundheit\_Frauen\_Ueberblick.pdf?\_\_blob=publicationFile.</a>
- 88. Mowers EL, Lim CS, Skinner B, Mahnert N, Kamdar N, Morgan DM, et al. (2016): Prevalence of Endometriosis During Abdominal or Laparoscopic Hysterectomy for Chronic Pelvic Pain. Obstet Gynecol; 127(6):1045-53.
- 89. Mahmood TA, Templeton A (1991): Prevalence and genesis of endometriosis. Hum Reprod; 6(4):544-9.

- 90. Schindler A (2007): Epidemiologie, Pathogenese und Diagnostik der Endometriose. Journal für Fertilität und Reproduktion: 17(4):22-7.
- 91. IQVIA<sup>TM</sup> Disease Analyzer (2022): Diagnostik und Therapie der Endometriose – Patientenpopulation\* und Verordnungsmuster. VERTRAULICH.
- 92. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2022): DRG-Statistik 2021: Patienten mit einer Hauptdiagnose N80x und den dazu angefallenen Operationen und Prozeduren.
- 93. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2022): 23131-0002 Krankenhauspatienten: Deutschland, Jahre, Geschlecht, Altersgruppen, Hauptdiagnose ICD-10 (1-3-Steller Hierarchie). [Zugriff: 19.12.2022]. URL: https://wwwgenesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=23131-0002&bypass=true&levelindex=1&levelid=1672486912886#abreadcrumb.
- 94. Guo SW (2009): Recurrence of endometriosis and its control. Hum Reprod Update; 15(4):441-61.
- Medina-Perucha L, Pistillo A, Raventós B, Jacques-Aviñó C, Munrós-Feliu J, Martínez-95. Bueno C, et al. (2022): Endometriosis prevalence and incidence trends in a large population-based study in Catalonia (Spain) from 2009 to 2018. Womens Health (Lond); 18:1-11.
- 96. Gedeon Richter Plc. (2021): Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2023 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.

#### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-27 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für <u>alle</u> vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-15 bis 3-27 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

# Vorbetrachtung

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 [1].

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 22.02.2023 (Vorgangsnummer: 2022-B-296) wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für das damalige, vorläufige Anwendungsgebiet "Behandlung mäßiger bis starker <u>Schmerzen</u> von Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde" die folgende zVT benannt [2]:

- 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)

Aufgrund der Labelanpassung kurz vor Dossiereinreichung wurde kein erneutes G-BA-Beratungsgespräch durchgeführt werden, um die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet der *symptomatischen Behandlung* der Endometriose zu erfragen. Da bei dem hier vorliegenden Krankheitsbild der Endometriose das Hauptsymptom der Unterleibsschmerz ist [3], 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 jedoch die Position, dass die zVT im Anwendungsgebiet der "symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer

Endometriose" [1] für die Nutzenbewertung der Relugolix-Kombinationstherapie eine **patientenindividuelle Therapie** darstellt. Dabei können im Rahmen der patientenindividuellen Therapie Endometriose-bedingte Symptome sowohl durch eine medikamentöse Therapie mit **Analgetika oder Hormonen** als auch durch **operative Eingriffe** behandelt werden (vgl. hierzu Abschnitt 3.1.2).

Zusammenfassend ergibt sich nach Auffassung von Gedeon Richter die folgende zVT für die Relugolix-Kombinationstherapie im hier vorliegenden Anwendungsgebiet:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Beschwerdebildes, der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde, der Vortherapien und der Präferenzen der Patientin unter Auswahl von:

- Analgetika gemäß WHO-Stufenschema (Stufe 1 und 2)
- Hormoneller Therapie mit GnRH-Rezeptoragonisten
- Invasiven Behandlungsoptionen

Demgemäß werden die Kosten aller hier aufgeführten Komponenten der patientenindividuellen Therapie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5 dargestellt. Im Rahmen der nachfolgenden Betrachtungen wird Dienogest lediglich ergänzend dargestellt, um die vom G-BA festgelegte zVT vollumfänglich abzubilden. Nach Auffassung von Gedeon Richter und entsprechend den Empfehlungen der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Endometriose [4] wird Dienogest als Erstlinientherapie eingesetzt und stellt somit keine geeignete Therapieoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Relugolix-Kombinationstherapie dar, welche bei Patientinnen eingesetzt wird, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde [5].

Für die Darstellung der Kosten für eine Therapie mit GnRH-Rezeptoragonisten wurde berücksichtigt, dass es sich bei der Endometriose um eine chronische Erkrankung handelt, die die Patientinnen während ihrer gesamten reproduktiven Phase betrifft. Entsprechend wurde eine Behandlungsdauer mit den GnRH-Rezeptoragonisten von einem Jahr angenommen. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils muss bei der Behandlung mit einem GnRH-Rezeptoragonisten über eine Dauer von 6 Monaten hinaus, eine Add-Back-Therapie durchgeführt werden. Mit geeigneter Add-Back-Therapie kann gemäß S2k-Leitlinie die Behandlungsdauer mit den GnRH-Rezeptoragonisten, die lediglich für eine Behandlung von 6 Monaten zugelassen sind, auf 1 Jahr verlängert werden [4]. Die Wahl einer Add-Back-Therapie sollte patientenindividuell erfolgen; als Add-Back-Therapie kann sowohl eine geeignete Estrogen-Gestagen-Kombination als auch ein Gestagen mit estrogener Wirkung (z. B. Tibolon) eingesetzt werden [4].

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage pro Jahr an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behand- lungen pro Patientin pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)			
Zu bewertendes Arzneu	Zu bewertendes Arzneimittel						
Relugolix/Estradiol/ Norethisteronacetat (Ryeqo®) Filmtabletten	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Kontinuierlich Täglich	365	1			
Zweckmäßige Vergleic	hstherapie						
Analgetika							
Stufe 1 a)		,					
Ibuprofen Tabletten	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell			
Naproxen Tabletten	symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell			
Metamizol Tabletten	medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell			
Paracetamol Tabletten		Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell			
Diclofenac Tabletten magensaftresistent		Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell			
Stufe 2 a)							
Tramadol Retardkapseln	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell			
Tilidin/Naloxon Retardtabletten		Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell			

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behand- lungen pro Patientin pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)		
Hormonelle Therapien						
Gestagene	,		<u>,                                      </u>	<u>,                                      </u>		
Dienogest <sup>b)</sup> Tabletten	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Kontinuierlich Täglich	365	1		
GnRH-Rezeptoragonisa	ten <sup>c)</sup>					
Goserelin (Zoladex®-GYN) Implantat	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren	Zyklisch Einmal alle 28 Tage	14 <sup>d)</sup>	1		
Leuprorelin (Trenantone®-Gyn bzw. Enantone®-Gyn) Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel	Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Zyklisch Einmal alle 3 Monate bzw. einmal im Monat	4 – 12	1		
Triptoprelin (Decapeptyl®-Gyn) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension (Retardformulierung in Fertigspritze)		Zyklisch Einmal alle 28 Tage	14 <sup>d)</sup>	1		
Nafarelin (Synarela®) Nasenspray		Kontinuierlich Täglich	365	1		
Buserelin (Metrelef®) Nasenspray		Kontinuierlich Täglich	365	1		
Add-Back-The	erapie bei Behandlung mit (	GnRH-Rezeptoragoni	isten <sup>e)</sup>			
Tibolon Tabletten	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit	Kontinuierlich Täglich	365	1		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behand- lungen pro Patientin pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Estradiol <sup>f)</sup> (Dermestril®) Transdermales Pflaster	symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Zyklisch (21-tägige Behandlung gefolgt von einer 7-tägigen Anwendungs- pause) oder kontinuierlich Zweimal pro Woche (sowohl bei zyklischer als auch bei kontinuierlicher Anwendung)	79 – 105 <sup>d)</sup>	1
Estradiol (Gynokadin® Dosiergel) Gel, in Kombination mit Progesteron (Utrogest®) Weichkapseln		Gynokadin® Dosiergel: Kontinuierlich oder zyklisch Täglich oder 3 Wochen mit täglicher Anwendung gefolgt von einer behandlungs- freien Woche	274 – 365 <sup>d)</sup>	1
		Utrogest®: Kontinuierlich in Zyklen In den letzten 2 Wochen des jeweiligen Behandlungs- zyklus	157 – 183 <sup>d)</sup>	1
Invasive Behandlungs	soptionen <sup>g)</sup>			
Hysterektomie	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer	Einmalig	1	3,2 – 4,1 (mittlere Verweildauer)
Andere Eingriffe an Uterus und Adnexen	Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Einmalig h)	1	2,7 – 3,2 (mittlere Verweildauer)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behand- lungen pro Patientin pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
---	---	-----------------------	--	---

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z.B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

- <sup>a</sup> Jeweils entsprechend dem WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie [6]. Es handelt sich hierbei um keine abschließende Auflistung der möglichen Wirkstoffe.
- <sup>b</sup> 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.
- <sup>c</sup> 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 [4]. Da es sich bei der Endometriose um eine chronische Erkrankung mit anhaltendem Therapiebedarf handelt, wird entsprechend die maximal mögliche Behandlungsdauer angesetzt.
- <sup>d</sup> Aufgrund der begrenzten Therapiedauer wurden hinsichtlich des Verbrauchs die Behandlungstage in ganzen Tagen ermittelt.
- <sup>e</sup> 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 [4]. Die Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten ist somit additiv mit den Kosten der Add-Back-Therapie zu verrechnen. Es handelt sich lediglich um eine exemplarische Darstellung, es existiert keine Standardbehandlung für die Add-Back-Therapie, vielmehr erfolgt diese patientenindividuell.
- 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 [7].
- 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 betrachteten invasiven Behandlungsoptionen erfolgt in Abschnitt 3.3.3.
- <sup>h</sup> Für die nachfolgenden Betrachtungen wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen nicht mehr als einmal pro Jahr einem invasiven Eingriff unterziehen. Es wird an dieser Stelle aber nicht ausgeschlossen, dass in bestimmten Situationen bei Patientinnen mehrere Eingriffe pro Jahr durchgeführt werden.

GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der aufgeführten Therapiealternativen wurde, sofern verfügbar, den jeweiligen Fachinformationen entnommen [1, 7-19].

#### Zu bewertendes Arzneimittel

## Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®)

Bei der Indikation Endometriose handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf bis zum Eintritt der Menopause. Da in der Fachinformation

keine maximale Therapiedauer für Ryeqo<sup>®</sup> angegeben ist und es sich bei der Behandlung mit Ryeqo<sup>®</sup> um eine Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen.

Die Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie erfolgt als tägliche perorale Gabe [1]. Aus diesen Angaben ergeben sich 365 Behandlungstage (= 365 Behandlungen × 1 Behandlungstag)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

# Analgetika gemäß WHO-Stufenschema (Stufe 1 und 2)

Bei der Behandlung von Endometriose-bedingten Schmerzen wird empfohlen sich an der Leitlinie der WHO zur Schmerztherapie und dem entsprechenden Stufenschema zu orientieren [6, 20]. Gemäß den Empfehlungen der WHO sollten zur Schmerzbehandlung zunächst Analgetika der ersten Stufe eingesetzt werden. Hierzu zählen beispielsweise nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) wie Ibuprofen oder Nichtopioid-Analgetika wie Paracetamol (vgl. Tabelle 3-15). Bei unzureichendem Ansprechen kann auch eine Kombination von Analgetika zur Schmerzreduktion eingesetzt werden [6, 20].

Wird keine ausreichende Schmerzlinderung mit den genannten Analgetika erzielt, kann der Einsatz von Opioidanalgetika wie Tramadol [15] gemäß Stufe 2 des WHO-Stufenschemas, gegebenenfalls in Kombination mit einem Nichtopioid-Analgetikum (vgl. Tabelle 3-15), notwendig sein [20, 21].

Die Schmerztherapie erfolgt patientenindividuell. Je nach Symptomatik der Patientin kommen Analgetika der Stufe 1 und/oder 2 zur Akuttherapie in Frage (vgl. Tabelle 3-15). Die Art der Behandlung, der Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen und deren Dauer richtet sich nach dem individuellen Bedarf der Patientin.

## Hormonelle Therapieoptionen

# Gestagene

#### Dienogest

Die Behandlung mit Dienogest erfolgt einmal täglich [14]. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer für Dienogest angegeben wird und es sich bei der Behandlung mit Dienogest um eine kontinuierliche Therapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Folglich ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage mit Dienogest (= 365 Behandlungen × 1 Behandlungstag).

#### **GnRH-Rezeptoragonisten**

Aufgrund der begrenzten Therapiedauer wurden hinsichtlich des Verbrauchs die Behandlungstage bei GnRH-Rezeptoragonisten in ganzen Tagen ermittelt.

Gemäß deutscher S2k-Leitlinie "Diagnostik und Therapie der Endometriose" kann die Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten für eine Therapiedauer von einem Jahr durchgeführt

werden, sofern die Patientinnen gleichzeitig eine Add-Back-Therapie erhalten [4]. Da es sich bei der Endometriose um eine chronische Erkrankung mit anhaltendem Therapiebedarf handelt, wird entsprechend die maximal mögliche Behandlungsdauer bei allen nachfolgend dargestellten GnRH-Rezeptoragonisten angesetzt.

# Goserelin (Zoladex-GYN®)

Die Behandlung mit dem Goserelin-Implantat besteht laut Fachinformation aus einer Gabe alle 28 Tage als subkutane Injektion in die vordere Bauchwand. Die Behandlungsdauer sollte laut Fachinformation sechs Monate nicht überschreiten; bei Patientinnen mit Endometriose konnte aber gezeigt werden, dass durch eine Add-Back-Therapie (tägliche Einnahme eines Estrogens sowie Gestagens) die Schädigung der Knochendichte und die vasomotorischen Symptome reduziert werden [8]. Da es sich bei der Endometriose um eine chronische Erkrankung handelt, besteht für Patientinnen mit Endometriose ein anhaltender Therapiebedarf, so dass rechnerisch ein Jahr (365 Tage) als Behandlungsdauer angenommen wird. Innerhalb dieser 12 Monate ergeben sich somit 14 Behandlungstage (= 365 Tage/28 Tage × 1 Behandlungstag). Eine Behandlung über die Dauer von 12 Monaten hinaus wird nicht empfohlen [4].

# *Leuprorelin* (Enantone<sup>®</sup>-Gyn bzw. Trenantone<sup>®</sup>-Gyn)

Prinzipiell sehen die Fachinformationen eine einmal monatliche Gabe (Enantone®-Gyn) bzw. eine einmal dreimonatliche Gabe (Trenantone®-Gyn) von Leuprorelin mittels subkutaner oder intramuskulärer Injektion vor, nachdem die injizierbare Suspension in der Zweikammerspritze aus Retardmikrokapsel und Suspensionsmittel vorbereitet wurde. Die Dauer der Anwendung von Enantone-Gyn® Monats-Depot und Trenantone®-Gyn 3-Monats-Depot als Monotherapie bei Endometriose soll höchstens 6 Monate betragen [9, 19]. Die Therapiedauer kann bis zu 1 Jahr betragen, wenn über den gesamten 1-Jahreszeitraum zusätzlich 5 mg Norethisteronacetat täglich als Add-Back-Therapie eingenommen werden. Da Norethisteronacetat in Deutschland nicht als Monopräparat verfügbar ist, muss hier auf andere Therapieoptionen im Rahmen der Add-Back-Therapie zurückgegriffen werden (vgl. Tabelle 3-15). Patientinnen mit Endometriose weisen einen anhaltenden Therapiebedarf auf, so dass rechnerisch ein Jahr (365 Tage) als Behandlungsdauer angenommen wird. Somit ergibt sich bei einer einjährigen Therapie mit Trenantone®-Gyn eine Gesamtzahl von 4 Behandlungstagen pro Patientin pro Jahr (= 4 Monate × 1 Behandlungstag) und mit Enantone®-Gyn eine Gesamtzahl von 12 Behandlungstagen pro Patientin pro Jahr (= 12 Monate × 1 Behandlungstag) [4].

# *Triptorelin* (Decapeptyl<sup>®</sup> Gyn)

Die Behandlung mit Triptorelin besteht laut Fachinformation aus einer Gabe alle 28 Tage mittels subkutaner oder intramuskulärer Injektion [10]. Die Behandlungsdauer sollte sechs Monate nicht überschreiten. Gemäß S2k-Leitlinie kann die Therapiedauer mit GnRH-Rezeptoragonisten auf insgesamt 1 Jahr verlängert werden, sofern eine geeignete Add-Back-Therapie verabreicht wird [4]. Aufgrund des chronischen Charakters der Endometriose wird daher ein Jahr (365 Tage) als Behandlungsdauer angenommen. Innerhalb dieser 12 Monate ergeben sich 14 Behandlungstage (= 365 Tage/28 Tage × 1 Behandlungstag).

# *Nafarelin* (Synarela<sup>®</sup>)

Die Behandlung mit Nafarelin bei Endometriose besteht laut Fachinformation aus einer Gabe von 1 Sprühstoß morgens und abends in wechselnde Nasenlöcher [11]. Setzt die Regelblutung nach Anwendung von 2 Sprühstößen je Tag nicht aus, kann die Tagesdosis auf je 2 Sprühstöße morgens und abends gesteigert werden. Gemäß Fachinformation sollte sofern nach einem 6-monatigen Behandlungszyklus erneut Endometriosesymptome auftreten eine weitere Therapie mit Synarela® erwogen werden. Unter Berücksichtigung des chronischen Charakters der Erkrankung und gemäß den Angaben in der S2k-Leitlinie [4] wird für die Therapiedauer daher eine Gesamtzahl von 365 Behandlungstagen pro Patientin pro Jahr (= 365 Tage × 1 Behandlungstag) angesetzt.

# Buserelin (Metrelef®)

Die Behandlung mit Buserelin bei Endometriose besteht laut Fachinformation aus einer Gabe von 1 Sprühstoß in jedes Nasenloch 3-mal täglich [12]. Gegebenenfalls kann die Dosis auf bis zu 2 Sprühstöße 6-mal pro Tag erhöht werden. Gemäß Fachinformation sollte die Behandlungsdauer 9 Monate nicht überschreiten. Wiederholungsbehandlungen sollten nur nach Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt erfolgen, da additive Effekte bei der Abnahme der Knochenmasse nicht auszuschließen sind. Da Patientinnen mit Endometriose einen anhaltenden Therapiebedarf aufweisen und gemäß Leitlinie die Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten bei Durchführung einer Add-Back-Therapie auf ein Jahr verlängert werden kann, wird folglich rechnerisch ein Jahr (365 Tage) als Behandlungsdauer angenommen. Somit ergibt sich bei einer einjährigen Therapie eine Gesamtzahl von 365 Behandlungstagen pro Patientin pro Jahr (= 365 Tage × 1 Behandlungstag).

### Add-Back-Therapie bei der Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten

Aufgrund der begrenzten Therapiedauer wurden die Behandlungstage für die Add-Back-Therapie (bestehend aus einer Estrogen-Gestagen-Kombination bzw. aus einem Gestagenmonopräparat) in ganzen Tagen ermittelt.

Die Add-Back-Therapie ist bei der Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten indiziert, entsprechend sollte die Add-Back-Therapie über die gesamte Dauer der Therapie mit GnRH-Rezeptoragonisten durchgeführt werden. Demgemäß wurde jeweils eine Therapiedauer von 1 Jahr angesetzt. Die Wahl einer geeigneten Add-Back-Therapie sollte patientenindividuell erfolgen. In Tabelle 3-15 wurde lediglich eine exemplarische Auswahl möglicher Add-Back-Therapien dargestellt. Hierbei gilt es zu beachten, dass die Durchführung einer Add-Back-Therapie gemäß deutscher S2k-Leitlinie empfohlen wird.

# Tibolon

Die Dosierung beträgt eine Tablette täglich [13]. In der Fachinformation wird keine Begrenzung der Therapiedauer angegeben. Als Behandlungsdauer wurde ein Jahr (365 Tage) angenommen. Somit ergibt sich bei einer einjährigen Therapie eine Gesamtzahl von 365 Behandlungstagen pro Patientin pro Jahr (= 365 Tage × 1 Behandlungstag).

# Estradiol (Dermestril®) + Gestagen

Dermestril® wird 2-mal wöchentlich (nach 4 bzw. 3 Tagen) an der Hüfte, an einem oberen Gesäßquadranten der Lendenregion oder am Abdomen auf die Haut geklebt [7]. Die Behandlung kann entweder zyklisch mit einer 21-tägigen Behandlung mit Dermestril® gefolgt von einer 7-tägigen Anwendungspause oder kontinuierlich erfolgen. Da Dermestril® als Add-Back-Therapie verabreicht wird, wird angenommen, dass die Therapie für 1 Jahr erfolgt. Somit ergibt sich bei einer einjährigen Therapie eine Gesamtzahl von 79 Behandlungstagen (= 52,1 Wochen  $\times$  3 Wochen  $\times$  2 Behandlungstage) bis 105 Behandlungstagen pro Patientin pro Jahr (= 52,1 Wochen  $\times$  2 Behandlungstage).

Bei Frauen mit intaktem Uterus sowie bei hysterektomierten Frauen mit Endometriose sollte zusätzlich ein Gestagen eingenommen werden [7]. Auf die Darstellung eines Gestagens wird an dieser Stelle verzichtet. Gemäß Fachinformation können als Gestagenzusatz z. B. Norethisteron, Norethisteronacetat, Medroxyprogesteronacetat oder Progesteron eingesetzt werden [7].

# Estradiol-Hemihydrat (Gynokadin® Dosiergel) + Progesteron (Utrogest®)

In der Regel wird Gynokadin<sup>®</sup> Dosiergel 1-mal täglich angewendet [18]. Gynokadin<sup>®</sup> Dosiergel sollte in der Regel zyklisch angewendet werden. Dabei folgt auf jeweils 3 Wochen mit täglicher Anwendung des Gels eine behandlungsfreie Woche. Eine ununterbrochene nicht zyklische Anwendung von Gynokadin Dosiergel kann in den Fällen, in denen die Anzeichen von Estrogenmangel während der behandlungsfreien Woche zu stark auftreten, erfolgen [18]. Gleichermaßen ist eine kontinuierliche Therapie auch nach operativer Entfernung der Eierstöcke angezeigt [18]. Da Gynokadin<sup>®</sup> Dosiergel als Add-Back-Therapie verabreicht wird, wird angenommen, dass die Therapie für 1 Jahr erfolgt. Somit ergibt sich bei einer einjährigen Therapie eine Gesamtzahl von 274 (= 365 Tage / 28 Tage × 21 Behandlungstage) bis 365 Behandlungstagen pro Patientin pro Jahr (365 Tage × 1 Behandlungstage).

Laut Fachinformation von Gynokadin<sup>®</sup> Dosiergel sollte die langfristige Anwendung von Gynokadin<sup>®</sup> Dosiergel bei sich in den Wechseljahren befindlichen Frauen mit intakter Gebärmutter ferner durch eine zusätzliche regelmäßige Gabe eines Gestagens nach ärztlicher Anweisung ergänzt werden. Bei hysterektomierten Frauen mit diagnostizierter Endometriose wird der Zusatz eines Gestagens ebenfalls empfohlen [18]. Dies entspricht auch den Empfehlungen der S2k-Leitlinie, die eine Estrogen-Gestagen-Kombination als Add-Back-Therapie bei der Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten empfiehlt [4]. Die Einnahme des Gestagens sollte am 10. Tag der Anwendung von Gynokadin<sup>®</sup> Dosiergel beginnen und über 12 Tage bis zum Beginn der behandlungsfreien Woche fortgesetzt werden (zyklische Substitution).

In Kombination mit dem Gynokadin<sup>®</sup> Dosiergel kann beispielsweise Utrogest<sup>®</sup> eingesetzt werden [17]. Gemäß Fachinformation sollte eine Progesteron-Gabe von 200 mg als Einzeldosis vor dem Schlafengehen mindestens 12 bis 14 Tage pro Monat erfolgen, d. h. in den letzten zwei Wochen des jeweiligen Behandlungszyklus. Wird Utrogest<sup>®</sup> als Add-Back-Therapie im Rahmen der Behandlung mit einem GnRH-Rezeptoragonisten verabreicht, wird angenommen,

dass die Therapiedauer 1 Jahr beträgt. Somit ergibt sich bei einer einjährigen Therapie eine Gesamtzahl von 157 bis 183 (= 365 Tage/28 Tage  $\times$  12 – 14 Behandlungstage) Behandlungstagen pro Patientin pro Jahr.

# Invasive Behandlungsoptionen – operative Maßnahmen

Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet stellen die operativen Verfahren eine wichtige Therapiesäule dar. Das operative Vorgehen richtet sich dabei nach der Entität der Endometriose [4], die Operationen können teilweise sehr komplex sein. Wenn möglich, sollten Endometrioseherde laparoskopisch, also minimal-invasiv, entfernt werden. Beim Vorliegen von sehr ausgedehnten Befunden können aber auch Operationen mittels Laparotomie, also einer Eröffnung der Bauchhöhle, notwendig sein. Gegebenenfalls kann bei einem ausgeprägten Beschwerdebild auch eine Hysterektomie, also die Entfernung der Gebärmutter und / oder Adnexektomie (ein- oder beidseitige Entfernung des Eileiters und des Eierstocks) angezeigt sein, um eine Reduktion der Endometriose-bedingten Schmerzen zu erreichen. Während die Hysterektomie für die Patientin einen einmaligen Eingriff darstellt, können andere Eingriffe zur Entfernung der Endometrioseherde mehrmals notwendig werden. So können beispielsweise die lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe der Vagina und des Douglasraums häufiger pro Patientin angewendet werden. Des Weiteren ist es möglich, dass je nach Komplexität der Erkrankung unterschiedliche Maßnahmen pro Patientin angewendet und miteinander kombiniert werden können. Im Rahmen des Kostenvergleichs werden exemplarisch im Folgenden die Kosten von jeweils einer Hysterektomie und einer lokalen Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe der Vagina und des Douglasraums dargestellt. Eine detaillierte Herleitung der betrachteten Eingriffe erfolgt in Abschnitt 3.3.3. Es handelt sich hierbei um keine abschließende Darstellung der Kosten, die im Rahmen eines operativen Eingriffes bei Endometriose-Patientinnen anfallen können.

Für die operativen Maßnahmen stehen keine konkreten Anwendungsvorgaben im Sinne einer Fachinformation zur Verfügung.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patientin pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patientin pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Relugolix/Estradiol/ Norethisteronacetat (Ryeqo®) Filmtabletten	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Kontinuierlich Täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Analgetika			
Stufe 1 <sup>a)</sup>			
Ibuprofen Tabletten	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Naproxen Tabletten	symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Metamizol Tabletten	medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Paracetamol Tabletten		Patienten- individuell	Patienten- individuell
Diclofenac Tabletten magensaftresistent		Patienten- individuell	Patienten- individuell
Stufe 2 a)			
Tramadol Retardkapseln	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Tilidin/Naloxon Retardtabletten	symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Patienten- individuell	Patienten- individuell

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe		Behandlungstage pro Patientin pro Jahr (ggf. Spanne)
Hormonelle Therapien			
Gestagene			
Dienogest <sup>b)</sup> Tabletten	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Kontinuierlich Täglich	365
GnRH-Rezeptoragonisten c)			
Goserelin (Zoladex®-GYN) Implantat	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren	Zyklisch Einmal alle 28 Tage	14 <sup>d)</sup>
Leuprorelin (Trenantone®-Gyn bzw. Enantone®-Gyn) Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel	Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Zyklisch Einmal dreimonatlich bzw. einmal im Monat	4 – 12
Triptorelin (Decapeptyl®-Gyn) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension (Retardformulierung in Fertigspritze)		Zyklisch Einmal alle 28 Tage	14 <sup>d)</sup>
Nafarelin (Synarela®) Nasenspray		Kontinuierlich Täglich	365
Buserelin (Metrelef®) Nasenspray		Kontinuierlich Täglich	365
Add-Back-Therapie bei Beh	andlung mit GnRH-Rezepto	oragonisten <sup>e)</sup>	
Tibolon (Tibelia <sup>®</sup> ) Tabletten	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer	Kontinuierlich Täglich	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patientin pro Jahr (ggf. Spanne)
Estradiol <sup>f)</sup> (Dermestril <sup>®</sup> ) Transdermales Pflaster	Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Zyklisch (21-tägige Behandlung gefolgt von einer 7-tägigen Anwendungspause) oder kontinuierlich Zweimal pro Woche (sowohl bei zyklischer als auch bei kontinuierlicher Anwendung)	79 – 105 <sup>d)</sup>
Estradiol (Gynokadin® Dosiergel) Gel, in Kombination mit Progesteron (Utrogest®) Weichkapseln		Gynokadin® Dosiergel: Kontinuierlich oder zyklisch Täglich oder 3 Wochen mit täglicher Anwendung gefolgt von einer behandlungsfreien Woche	274 – 365 <sup>d)</sup>
		Utrogest®: Kontinuierlich in Zyklen In den letzten 2 Wochen des jeweiligen Behandlungszyklus	157 – 183 <sup>d)</sup>
Invasive Behandlungsoptionen g)			
Hysterektomie	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit	Einmalig	3,2 – 4,1 (mittlere Verweildauer)
Andere Eingriffe an Uterus und Adnexen	symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Einmalig	2,7 – 3,2 (mittlere Verweildauer)

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z.B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Jeweils entsprechend dem WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie [6]. Es handelt sich hierbei um keine abschließende Auflistung der möglichen Wirkstoffe.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> 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.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> 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 [4]. Da es sich bei der Endometriose um eine chronische

Bezeichnung der Therapie (zu	Bezeichnung der	Behandlungsmodus	Behandlungstage
bewertendes Arzneimittel,	Population bzw.		pro Patientin
zweckmäßige Vergleichstherapie)	Patientengruppe		pro Jahr (ggf. Spanne)

Erkrankung mit anhaltendem Therapiebedarf handelt, wird entsprechend die maximal mögliche Behandlungsdauer angesetzt.

- <sup>d</sup> Aufgrund der begrenzten Therapiedauer wurden hinsichtlich des Verbrauchs die Behandlungstage in ganzen Tagen ermittelt.
- <sup>e</sup> 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 [4]. Die Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten ist somit additiv mit den Kosten der Add-Back-Therapie zu verrechnen. Es handelt sich lediglich um eine exemplarische Darstellung, es existiert keine Standardbehandlung für die Add-Back-Therapie, vielmehr erfolgt diese patientenindividuell.
- 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 [7].
- 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 betrachteten invasiven Behandlungsoptionen erfolgt in Abschnitt 3.3.3.
- <sup>h</sup> Für die nachfolgenden Betrachtungen wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen nicht mehr als einmal pro Jahr einem invasiven Eingriff unterziehen. Es wird an dieser Stelle aber nicht ausgeschlossen, dass in bestimmten Situationen bei Patientinnen mehrere Eingriffe pro Jahr durchgeführt werden.

GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone

# 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patientin (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- tage pro Patientin pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patientin (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arznet	imittel			
Relugolix/Estradiol/ Norethisteronacetat (Ryeqo®) Filmtabletten	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	365	40 mg Relugolix / 1 mg E2 / 0,5 mg NETA	14.600 mg Relugolix, 365 mg E2 und 182,5 mg NETA (365 Filmtabletten à 40 mg Relugolix / 1 mg E2 / 0,5 mg NETA)
Zweckmäßige Vergleic	chstherapie			
Analgetika				
Stufe 1 a)				
Ibuprofen Tabletten	Erwachsene Frauen im	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Naproxen Tabletten	gebärfähigen Alter mit symptomatischer	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Metamizol Tabletten	Endometriose, deren Endometriose	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Paracetamol Tabletten	bereits medikamentös	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- tage pro Patientin pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patientin (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Diclofenac Tabletten magensaftresistent	oder chirurgisch behandelt wurde	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Stufe 2 a)				
Tramadol Retardkapseln	Erwachsene Frauen im gebärfähigen	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten-individuell
Tilidin/Naloxon Retardtabletten	Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Hormonelle Therapie  Gestagene	<u>n</u>			
Dienogest <sup>b)</sup> Tabletten	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	365	2 mg	730 mg (365 Tabletten à 2 mg)
GnRH-Rezeptoragonisa	ten <sup>c)</sup>			
Goserelin (Zoladex®-GYN) Implantat	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit	14 <sup>d)</sup>	3,60 mg	50,4 mg (14 Implantate à 3,60 mg)
Leuprorelin (Trenantone®-Gyn bzw. Enantone®-Gyn) Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel	symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös	4 – 12	11,25 mg bzw. 3,75 mg	45 mg (4 Implantate à 11,25 mg – 12 Implantate à 3,75 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- tage pro Patientin pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patientin (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Triptorelin (Decapeptyl-Gyn) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension (Retardformulierung in Fertigspritze)	oder chirurgisch behandelt wurde	14 <sup>d)</sup>	3,75 mg	52,5 mg (14 Fertigspritzen à 3,75 mg)
Nafarelin (Synarela®) Nasenspray		365	0,4 mg – 0,8 mg	146 mg – 292 mg (13 Flaschen – 25 Flaschen) <sup>e)</sup>
Buserelin (Metrelef®) Nasenspray		365	0,9 mg – 1,8 mg	328,5 mg – 657 mg (27 Flaschen – 53 Flaschen) <sup>e)</sup>
Add-Back-The	erapie bei Behandlun	g mit GnRH-Reze	eptoragonisten f)	
Tibolon (Tibelia®) Tabletten	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit	365	2,5 mg	912,5 mg (365 Tabletten à 2,5 mg) <sup>e)</sup>
Estradiol <sup>g)</sup> (Dermestril®) Transdermales Pflaster	symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits	79 – 105 <sup>d)</sup>	2 mg	158 mg – 210 mg (79 Pflaster à 2 mg – 105 Pflaster à 2 mg) <sup>e)</sup>
Estradiol (Gynokadin® Dosiergel) Gel, in Kombination mit	medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	274 – 365 <sup>d)</sup>	2,5 g – 5 g	685 mg – 1.825 mg (548 Dosierungseinheiten à 1,25 g Gel – 1.460 Dosierungseinheiten à 1,25 g Gel) <sup>e)</sup>
Progesteron (Utrogest®) Weichkapseln		157 – 183 <sup>d)</sup>	200 mg	31.400 mg – 36.600 mg (157 Weichkapseln à 200 mg – 183 Weichkapseln à 200 mg <sup>e)</sup>
Invasive Behandlungs	optionen h)			
Hysterektomie	Erwachsene Frauen im gebärfähigen	3,2 – 4,1 (mittlere Verweildauer)	-	-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- tage pro Patientin pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patientin (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Andere Eingriffe an Uterus und Adnexen	Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	2,7 – 3,2 (mittlere Verweil- dauer) <sup>i)</sup>	-	

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Jeweils entsprechend dem WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie [6]. Es handelt sich hierbei um keine abschließende Auflistung der möglichen Wirkstoffe.

- <sup>c</sup> 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 [4]. Da es sich bei der Endometriose um eine chronische Erkrankung mit anhaltendem Therapiebedarf handelt, wird entsprechend die maximal mögliche Behandlungsdauer angesetzt.
- <sup>d</sup> Aufgrund der begrenzten Therapiedauer wurden hinsichtlich des Verbrauchs die Behandlungstage in ganzen Tagen ermittelt
- <sup>e</sup> Aufgrund der begrenzten Therapiedauer wurde hinsichtlich des Verbrauchs die erforderliche Anzahl an Flaschen, Tabletten, Pflastern, Gel oder Weichkapseln und der damit verbundene Verbrauch an ganzen Packungen für 12 Monate ermittelt.
- f 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 [4]. Die Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten ist somit additiv mit den Kosten der Add-Back-Therapie zu verrechnen. Es handelt sich lediglich um eine exemplarische Darstellung, es existiert keine Standardbehandlung für die Add-Back-Therapie, vielmehr erfolgt diese patientenindividuell.
- g 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 [7].
- <sup>h</sup> 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 betrachteten invasiven Behandlungsoptionen erfolgt in Abschnitt 3.3.3.
- <sup>i</sup> Für die nachfolgenden Betrachtungen wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen nicht mehr als einmal pro Jahr einem invasiven Eingriff unterziehen. Es wird an dieser Stelle aber nicht ausgeschlossen, dass in bestimmten Situationen bei Patientinnen mehrere Eingriffe pro Jahr durchgeführt werden.
- E2: Estradiol; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone; NETA: Norethisteronacetat

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> 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.

IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs ergibt sich aus den jeweiligen Angaben zum Behandlungsmodus, den Dosierungen und den jeweiligen Behandlungstagen pro Patientin pro Jahr der jeweiligen Wirkstoffe entsprechend der zugehörigen Fachinformation [5, 7-19]. Zusätzlich wurde auch die deutsche S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Endometriose herangezogen [4]. Die Kalkulation der Jahrestherapiekosten erfolgt unter der Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für die GKV. Die Informationen für die jeweiligen Packungsgrößen entstammen dem ABDA-Artikelstamm (Stand 01.10.23).

Bei der Berechnung des Verwurfes wurde darauf geachtet, dass dieser rechnerisch berücksichtigt wurde. Dies entspricht der Spruchpraxis des G-BA.

#### **Zu bewertendes Arzneimittel**

# Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®)

Basierend auf den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis für Ryeqo® 40 mg Relugolix, 1 mg E2 und 0,5 mg NETA als tägliche perorale Gabe [5].

Bei 365 Behandlungstagen ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 14.600 mg Relugolix, 365 mg E2 und 182,5 mg NETA (= 365 Filmtabletten à 40 mg Relugolix, 1 mg E2 und 0,5 mg NETA).

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

## Analgetika

Die Dosierung von Analgetika ist patientenindividuell unterschiedlich und abhängig von der Häufigkeit und Stärke der auftretenden Schmerzen. In Abhängigkeit der Intensität der Schmerzen können gemäß den Empfehlungen der WHO zur Schmerzbehandlung [6] zunächst Analgetika der ersten Stufe eingesetzt werden. Hierzu zählen beispielsweise NSAR wie Ibuprofen [22] oder Nichtopioid-Analgetika wie Paracetamol [23]. Wird keine ausreichende Schmerzlinderung mit den genannten Analgetika erzielt, kann der Einsatz von Opioidanalgetika (Stufe 2 des WHO-Stufenschemas zur Schmerztherapie), gegebenenfalls in Kombination mit einem Nichtopioid-Analgetikum, notwendig sein [6, 15, 16].

# Hormonelle Therapieoptionen

#### Gestagene

#### Dienogest

Basierend auf den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis für Dienogest 2 mg (1 Tablette à 2 mg) [14].

Bei 365 Behandlungen ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 730 mg (= 365 Tabletten à 2 mg Dienogest).

## **GnRH-Rezeptoragonisten**

Goserelin (Zoladex®-Gyn)

Die Fachinformation von Goserelin gibt eine empfohlene Dosierung von 3,6 mg (ein Implantat à 3,6 mg) vor [8].

Bei 14 Behandlungen ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 50,4 mg (= 14 Implantate à 3,6 mg Goserelin).

*Leuprorelin* (Enantone<sup>®</sup>-Gyn bzw. Trenantone<sup>®</sup>-Gyn)

Basierend auf den Angaben der Fachinformationen beträgt die empfohlene Dosis für Trenantone®-Gyn 11,25 mg (eine Zweikammerspritze à 11,25 mg) und für Enantone®-Gyn 3,75 mg (eine Zweikammerspritze à 3,75 mg) [9, 19].

Bei 4 bzw. 12 Behandlungen ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 45 mg (= 4 Zweikammerspritzen à 11,25 mg Leuprorelin bzw. 12 Zweikammerspritzen à 3,75 mg Leuprorelin).

 $Triptorelin (Decapeptyl^{\mathbb{R}} Gyn)$ 

Die Fachinformation von Triptorelin gibt eine empfohlene Dosierung von 3,75 mg (eine Fertigspritze à 3,75 mg) vor [10].

Bei 14 Behandlungen ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 52,5 mg (= 14 Fertigspritzen à 3,75 mg Triptorelin).

Nafarelin (Synarela®)

Basierend auf den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis für Nafarelin bei Endometriose 0,4 mg (entsprechend morgens 1 Sprühstoß in das eine und abends 1 Sprühstoß in das andere Nasenloch). Setzt die Regelblutung nach Anwendung von 0,4 mg nicht aus, kann die Tagesdosis auf 0,8 mg pro Tag gesteigert werden (entsprechend morgens 2 Sprühstöße in das eine und abends 2 Sprühstöße in das andere Nasenloch) [11].

Bei 365 Behandlungstagen ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 146 mg (= 0,4 mg × 365 Behandlungstage) bis 292 mg (= 0,8 mg × 365 Behandlungstage). Eine Flasche Synarela® reicht für 30 Behandlungstage bei täglicher Anwendung von 2 Sprühstößen oder für 15 Behandlungstage bei täglicher Anwendung von 4 Sprühstößen aus. Nach dieser Zeit befindet sich noch ein Rest Lösung in der Flasche, der laut Fachinformation nicht verwendet werden sollte. Dementsprechend ergibt sich bei 365 Behandlungstagen ein Verbrauch von 13 Flaschen (= 365 Behandlungstage / 30 Tage) bis 25 Flaschen (= 365 Behandlungstage / 15 Tage).

Buserelin (Metrelef®)

Die Fachinformation von Buserelin gibt bei Endometriose eine empfohlene Dosierung von 0,9 mg (entsprechend 6 Sprühstößen zu je 0,15 mg Buserelin) vor. Gegebenenfalls kann vom Arzt die Dosis auf bis zu 1,8 mg Buserelin (6 × 2 Sprühstöße) täglich erhöht werden [12].

Bei 365 Behandlungstagen ergibt sich ein Gesamtverbrauch 328,5 mg von (= 365 Behandlungstage × 6 Sprühstöße à 0.15 mg Buserelin) 657 mg bis (= 365 Behandlungstage × 6 × 2 Sprühstöße à 0,15 mg Buserelin). Laut Fachinformation reicht eine Flasche je nach Dosierung für 7-14 Tage. Dementsprechend ergibt sich bei 365 Behandlungstagen ein Verbrauch von 27 Flaschen (= 365 Behandlungstage / 14 Tage) bis 53 Flaschen (= 365 Behandlungstage / 7 Tage).

## Add-Back-Therapie bei Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten

#### **Tibolon**

Basierend auf den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis für Tibolon 2,5 mg täglich (entsprechend 1 Tablette à 2,5 mg täglich) [13].

Bei 365 Behandlungstagen ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 912,5 mg (= 365 Behandlungstage × 1 Tablette à 2,5 mg Tibolon).

# Estradiol (Dermestril®) + Gestagen

Laut Fachinformation wird ein transdermales Pflaster Dermestril® à 2 mg Estradiol (25  $\mu$ g/24 Stunden) 2-mal wöchentlich (nach 4 bzw. 3 Tagen) an der Hüfte, an einem oberen Gesäßquadranten der Lendenregion oder am Abdomen auf die Haut geklebt [7]. Bei Frauen mit intaktem Uterus sowie bei hysterektomierten Frauen mit Endometriose sollte zusätzlich ein Gestagen eingenommen werden [7]. Auf die Darstellung eines Gestagens wird an dieser Stelle verzichtet. Gemäß Fachinformation können als Gestagenzusatz z. B. Norethisteron, Norethisteronacetat, Medroxyprogesteronacetat oder Progesteron eingesetzt werden [7].

Bei 79 Behandlungstagen bzw. 105 Behandlungstagen ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 158 mg (= 79 Behandlungstage × 1 Pflaster à 2 mg Estradiol) bzw. 210 mg (= 105 Behandlungstage × 1 Pflaster à 2 mg Estradiol).

Estradiol-Hemihydrat (Gynokadin® Dosiergel) + Progesteron (Utrogest®)

Basierend auf den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis für Gynokadin<sup>®</sup> Dosiergel 2,5 g täglich (entsprechend 2 Dosierungseinheiten 1-mal täglich) [18]. Werden die Beschwerden dagegen nach einigen Wochen nicht gebessert, kann höher dosiert werden (bis zu 5 g Gynokadin Dosiergel, entsprechend 4 Dosierungseinheiten).

Bei 274 Behandlungstagen bzw. 365 Behandlungstagen ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 685 g (= 274 Behandlungstage × 2 Dosierungseinheiten à 1,25 g) bzw. 1.825 g (= 365 Behandlungstage × 4 Dosierungseinheiten à 1,25 g).

Basierend auf den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis für Utrogest® 200 mg Progesteron, die als Einzeldosis vor dem Schlafengehen 12 bis 14 Tage pro Monat eingenommen werden sollte, d. h. in den letzten zwei Wochen des jeweiligen Behandlungszyklus [17].

Bei 157 – 183 Behandlungstagen ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 31.400 mg (= 157 Behandlungstage  $\times$  1 Weichkapsel à 200 mg) – 36.600 mg (= 183 Behandlungstage  $\times$  1 Weichkapsel à 200 mg).

# Invasive Behandlungsoptionen – operative Maßnahmen

Für die operativen Maßnahmen können keine Dosierungsangaben gemacht werden.

# 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) undwirtschaftlichste(n) *verordnungsfähige(n)* Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Ryeqo®) Filmtabletten	RYEQO 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten 3×28 St   40 mg PZN: 17367911 AVP: 283,09 €	$255,29 \in [2,00 \in (25,80 \in (2$
	RYEQO 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten 28 St   40 mg PZN: 17367897 AVP: 101,91 €	91,31 € [2,00 € <sup>a)</sup> ; 8,60 € <sup>e)</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Analgetika		
Stufe 1	,	
Ibuprofen Tabletten	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Naproxen Tabletten	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Metamizol Tabletten	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Paracetamol Tabletten	Patienten- individuell	Patienten-individuell
Diclofenac Tabletten magensaftresistent	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Stufe 2		
Tramadol Retardkapseln	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Tilidin/Naloxon Retardtabletten	Patienten- individuell	Patienten- individuell

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Hormonelle Therapien		
Gestagene		
Dienogest (Verybel®-Hexal®) Tabletten	VERYBEL HEXAL 2 mg Tabletten 84 St   2 mg PZN: 15741044 FB: 44,46 €	42,46 € [2,00 €a); 0,00 €]
GnRH-Rezeptoragonisten		
Goserelin (Zoladex <sup>®</sup> -GYN) Implantat	ZOLADEX GYN 3,6 mg Implantat in einer Fertigspr. 1 St   3,6 mg PZN: 4575772 AVP: 224,54 €	202,30 € [2,00 € <sup>a</sup> ); 20,24 € <sup>e</sup> )]
Leuprorelin (Trenantone®-Gyn bzw. Enantone®-Gyn) Retardmikrokapseln	TRENANTONE-Gyn 2-Kammerspr. RMS 2 St   11,25 mg PZN: 315399 AVP: 981,44 €	887,36 € [2,00 € <sup>a)</sup> ; 92,08 € <sup>e)</sup> ]
und Suspensionsmittel	ENANTONE-Gyn Monats-Depot 3,75 mg 2-Kammerspr. RMS 3 St   3,75 mg PZN: 647374 AVP: 501,87 €	453,31 € [2,00 € <sup>a)</sup> ; 46,56 € <sup>e)</sup> ]
Triptorelin (Decapeptyl®-Gyn) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension (Retardformulierung in Fertigspritze)	DECAPEPTYL Gyn 3,75 mg Plv.u.LM z.Her.e.InjSusp. 1 St   3,75 mg PZN: 7375192 AVP: 224,71 €	195,70 € [2,00 €a); 27,01 €b)c)]
Nafarelin (Synarela <sup>®</sup> ) Nasenspray	SYNARELA 2 mg/ml Nasenspray 8 ml   0,2 mg PZN: 176785 AVP: 200,44 €	178,91 € [2,00 € <sup>a</sup> ); 19,53 € <sup>e</sup> )d)]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Buserelin (Metrelef®) Nasenspray	METRELEF Nasenspray 2 St   0,15 mg PZN: 4043489 AVP: 187,40 €	168,69 € [2,00 € <sup>a</sup> ); 16,71 € <sup>e</sup> )]
Add-Back-Therapie bei Behand	llung mit GnRH-Rezeptorag	onisten
Tibolon (Tibelia®) Tabletten	TIBELIA 2,5 mg Tabletten 28 St   2,5 mg PZN: 16086788 AVP: 18,64 €	15,71 € [2,00 € <sup>a</sup> ); 0,93 € <sup>b</sup> ) <sup>c</sup> ]
Estradiol (Dermestril®) Transdermales Pflaster	DERMESTRIL 25 transdermale Pflaster 24 St   2 mg PZN: 7453638 FB: 23,30 €	20,35 € [2,00 €°); 0,95 €°)]
Estradiol (Gynokadin® Dosiergel) Gel, in Kombination mit	GYNOKADIN Dosiergel 3×80 g   0,62 mg PZN: 816836 AVP: 39,98 €	35,26 € [2,00 € <sup>a</sup> ); 2,72 € <sup>e</sup> )d)]
Progesteron (Utrogest®) Weichkapseln	UTROGEST 200 mg Weichkapseln 90 St   200 mg PZN: 12405297 AVP: 58,42 €	54,18 € [2,00 € <sup>a</sup> ); 2,24 € <sup>b</sup> ]

Stand: Lauer-Taxe: 01.10.2023

AVP: Apothekenverkaufspreis; FB: Festbetrag GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone;

PZN: Pharmazentralnummer

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> Rabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

# Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge der in der Tabelle 3-18 aufgeführten Präparate wurden der Lauer-Taxe zum 01.10.2023 entnommen. Tabelle 3-18 bildet die Apothekenverkaufspreise (AVP) (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ab. Sofern zutreffend, wurden folgende Abschläge von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (6 % für patentfreie, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel)
- Temporärer Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V (12 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel, 5 % für Arzneimittel mit Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V und bisher abgelöstem Herstellerrabatt)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %)

Die aufgeführten Abschläge wurden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden Originalpackungen, die in der Lauer-Taxe gelistet und in Vertrieb sind, mit Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für die Verwendung im Krankenhaus zugelassen sind oder (re-)importiert werden, werden nicht berücksichtigt. Ebenfalls nicht berücksichtigt werden Packungen, die laut Fachinformation für das Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wurde jeweils die kostengünstigste Packung oder Packungskombination, die zur Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauches notwendig ist, für die gesetzliche Krankenversicherung herangezogen. Mit den Preisen in Tabelle 3-18 wurden alle nachstehenden Kalkulationen durchgeführt.

## Invasive Behandlungsoptionen – operative Maßnahmen

Für die Kosten der invasiven Behandlungsoptionen wurden die relevanten Fallpauschalen aus dem Katalog des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) errechnet (https://datenbrowser.inek.org). Hierzu wurden in einem ersten Schritt die relevanten Fallpauschalen (sog. Diagnosis Related Groups; kurz DRG) identifiziert. Dafür wurden basierend auf der Hauptdiagnose (sog. Major Diagnostics Categories, MDC) die häufigsten Lokalisationen der Endometriose-Herden identifiziert. In einem zweiten Schritt wurden für diese identifizierten Hauptdiagnosen die häufigsten OPS-Codes recherchiert. In einem letzten

Schritt wurden dann die sich daraus ergebenden DRG mit der jeweiligen Vergütung quantifiziert.

## Häufigste Lokalisation der Endometriose-Herden

Basierend auf der "MDC13 – Krankheiten und Störungen der weiblichen Geschlechtsorgane" für Patientinnen zwischen 18 und 49 Jahren (Alterspanne entsprechend dem Anwendungsgebiet der Relugolix-Kombinationstherapie, vgl. hierzu auch Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4) ergibt sich die in Tabelle 3-19 dargestellte Aufteilung der Fallzahlen auf die verschiedenen Hauptdiagnosen bei Endometriose:

Tabelle 3-19: Häufigste Hauptdiagnosen bei Endometriose (InEK, 2021)

Hauptdiagnose	Fallzahl	
N80.0 – Endometriose des Uterus	6.314	
N80.1 – Endometriose des Ovars	8.409	
N80.2 – Endometriose der Tuba uterina	184	
N80.3 – Endometriose des Beckenperitoneums	10.763	
N80.4 – Endometriose des Septum rectovaginale und der Vagina	575	
N80.5 – Endometriose des Darmes	/ a)	
N80.6 – Endometriose in Hautnarbe	/ a)	
N80.8 – Sonstige Endometriose	1.795	
N80.9 – Endometriose, nicht näher bezeichnet	456	
Gesamt	28.496	
<sup>a</sup> Bei einer Fallzahl von < 3 erfolgt zur Anonymisierung keine Angabe der konkreten Fallzahle		

Am häufigsten traten im Jahr 2021 die Hauptdiagnosen N80.0 – Endometriose des Uterus, N80.1 – Endometriose des Ovars und N80.3 – Endometriose des Beckenperitoneums auf. Für diese drei Hauptdiagnosen wurden in einem nächsten Schritt die häufigsten OPS-Codes recherchiert.

## Häufigste Prozeduren (OPS-Codes)

Bei der Auswahl wurden die häufigsten OPS-Codes recherchiert, die zur Entfernung von Endometrioseherden eingesetzt werden. OPS-Codes, die primär zu diagnostischen Zwecken eingesetzt werden, wurden nicht berücksichtigt.

Tabelle 3-20: Häufigste OPS-Codes (InEK, 2021)

HD	Häufigste OPS-Codes
N80.0	5-661.62: Salpingektomie: Total: Endoskopisch (laparoskopisch)
	5-682.02: Subtotale Uterusexstirpation: Suprazervikal: Endoskopisch (laparoskopisch)
	5-683.03: Uterusexstirpation [Hysterektomie]: Ohne Salpingoovariektomie: Endoskopisch (laparoskopisch)

N80.1	5-651.92: Lokale Exzision und Destruktion von Ovarialgewebe: Exzision einer Ovarialzyste: Endoskopisch (laparoskopisch)		
	5-702.2: Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe der Vagina und des Douglasraumes: Exzision von erkranktem Gewebe des Douglasraumes		
	5-651.b2: Lokale Exzision und Destruktion von Ovarialgewebe: Destruktion von Endometrioseherden: Endoskopisch (laparoskopisch)		
N80.3	5-702.2: Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe der Vagina und des Douglasraumes: Exzision von erkranktem Gewebe des Douglasraumes		
	5-702.4: Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe der Vagina und des Douglasraumes: Destruktion von erkranktem Gewebe des Douglasraumes		
	5-651.92: Lokale Exzision und Destruktion von Ovarialgewebe: Exzision einer Ovarialzyste: Endoskopisch (laparoskopisch)		

Basierend auf der Auswahl der Hauptdiagnose und der OPS-Codes wurden die sich daraus ergebenden häufigsten DRGs mit ihrer jeweiligen Vergütung aufgeführt.

Tabelle 3-21: Häufigste DRGs bei den operativen Maßnahmen bei Endometriose (InEK, 2021)

HD	OPS	DRG		
N80.0	5-661.62	N21B: Hysterektomie außer bei bösartiger Neubildung, ohne äuß. schw.		
	5-682.02	oder schw. CC, ohne komplexen Eingriff, ohne Beckenbodenplastik oder subtotale und andere Hysterektomie bei bösartiger Neubildung oder komplexe Myomenukleation, ohne aufwendigen Eingriff		
	5-683.03	<b>N21A:</b> Hysterektomie außer bei bösartiger Neubildung, ohne äuß. schw. oder schw. CC, ohne komplexen Eingriff, ohne Beckenbodenplastik oder subtotale und andere Hysterektomie bei bösartiger Neubildung oder komplexe Myomenukleation, mit aufwendigem Eingriff		
N80.1	5-651.92	<b>N07A</b> : Andere Eingriffe an Uterus und Adnexen oder bestimmten Hernien außer bei bösartiger Neubildung, mit komplexer Diagnose oder bestimmte Eingriffe am Uterus oder kleine rekonstruktive Eingriffe an den weiblichen		
	5-702.2			
	5-651.b2	Geschlechtsorganen, mit bestimmtem Eingriff		
N80.3	5-702.2	<b>N25Z</b> : Andere Eingriffe an Uterus und Adnexen oder bestimmten Hernien außer bei bösartiger Neubildung, ohne komplexe Diagnose oder andere kleine Eingriffe an den weiblichen Geschlechtsorganen, Alter > 13 Jahre -		
	5-702.4	N07A: Andere Eingriffe an Uterus und Adnexen oder bestimmten Hernien		
	5-651.92	außer bei bösartiger Neubildung, mit komplexer Diagnose oder bestimmte Eingriffe am Uterus oder kleine rekonstruktive Eingriffe an den weiblichen Geschlechtsorganen, mit bestimmtem Eingriff		

Die resultierenden DRG-Entgelte richten sich nach den Bewertungsrelationen, die innerhalb der entsprechenden Grenzverweildauer anzuwenden sind. Ab- oder Zuschläge für Kurz- oder Langlieger wurden nachfolgend nicht herangezogen. Zusätzlich zu den Erlösen der aG-DRG-Entgelte wurden die Pflegeerlöse den entsprechenden Positionen zugerechnet. Die Pflegeerlöse des Pflegeerlöskatalogs wurden dabei tagesbezogen ermittelt. Analog zur Verwendung der aG-DRG wurden in Tabelle 3-22 Pflegeerlöse für die mittlere Verweildauer bestimmt und mit den Bewertungsrelationen der Pflegeerlösbewertung verrechnet. Der

verwendete Bundesbasisfallwert für 2023 liegt bei 4.000,71 € und der Pflegeentgeltwert gem. § 15 Abs. 2a KHEntgG bei 230 €.

Tabelle 3-22: Stationäre Kosten der invasiven Maßnahmen

DRG	Mittlere	Bewertu	ngsrelation	DRG-Erlös
	arithmetische Verweildauer (in Tagen)	aDRG	Pflege	
Hysterektomie				
N21B: Hysterektomie außer bei bösartiger Neubildung, ohne äuß. schw. oder schw. CC, ohne komplexen Eingriff, ohne Beckenbodenplastik oder subtotale und andere Hysterektomie bei bösartiger Neubildung oder komplexe Myomenukleation, ohne aufwendigen Eingriff	3,2	0,974 (3.896,69 €)	0,8288 (610,00 €)	4.506,69 €
N21A: Hysterektomie außer bei bösartiger Neubildung, ohne äuß. schw. oder schw. CC, ohne komplexen Eingriff, ohne Beckenbodenplastik oder subtotale und andere Hysterektomie bei bösartiger Neubildung oder komplexe Myomenukleation, mit aufwendigem Eingriff	4,1	1,162 (4.648,83 €)	0,7759 (731,67 €)	5.380,50 €
		Spa	nne Hysterektomie	4.506,69 € – 5.380,50 €
Andere Eingriffe an Uterus	und Adnexen			
N07A: Andere Eingriffe an Uterus und Adnexen oder bestimmten Hernien außer bei bösartiger Neubildung, mit komplexer Diagnose oder bestimmte Eingriffe am Uterus oder kleine rekonstruktive Eingriffe an den weiblichen Geschlechtsorganen, mit bestimmtem Eingriff	3,2	0,828 (3.312,59 €)	0,8549 (629,21 €)	3.941,80 €

DRG	Mittlere	Bewertungsrelation		DRG-Erlös
	arithmetische Verweildauer (in Tagen)	aDRG	Pflege	
N25Z: Andere Eingriffe an Uterus und Adnexen oder bestimmten Hernien außer bei bösartiger Neubildung, ohne komplexe Diagnose oder andere kleine Eingriffe an den weiblichen Geschlechtsorganen, Alter > 13 Jahre	2,7	0,701 (2.804,50 €)	0,9535 (592,12 €)	3.396,62 €
	3.396,62 € – 3.941,80 €			

# Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 3-23: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vor- geschrie- bener Rabatte in Euro	Jahres- durch- schnittsver- brauch pro Patientin in Packungen	Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr
Zu bewertendes Arzne	imittel			
Relugolix/Estradiol/ Norethisteronacetat (Ryeqo®) Filmtabletten	RYEQO 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten 3×28 St   40 mg	255,29 €	4,35 a)	1.109,30 €
Zweckmäßige Vergleic	hstherapie			
Analgetika				
Stufe 1 b)				
Ibuprofen Tabletten	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Naproxen Tabletten	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Metamizol Tabletten	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Paracetamol Tabletten	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Diclofenac Tabletten magensaftresistent	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vor- geschrie- bener Rabatte in Euro	Jahres- durch- schnittsver- brauch pro Patientin in Packungen	Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr
Stufe 2 b)				
Tramadol Retardkapseln	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Tilidin/Naloxon Retardtabletten	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Hormonelle Therapie	n			
Gestagene				
Dienogest c) (VERYBEL® Hexal®) Tabletten	VERYBEL HEXAL 2 mg Tabletten 84 St   2 mg	42,46 €	4,35 <sup>a)</sup>	184,50 €
GnRH-Rezeptoragonist	ten <sup>d)</sup>			
Goserelin (Zoladex®-GYN) Implantat	ZOLADEX GYN 3,6 mg Implantat in einer Fertigspr. 1 St   3,6 mg	202,30 €	14	2.832,20 €
Leuprorelin (Trenantone®-Gyn bzw. Enantone®-Gyn)	TRENANTONE- Gyn 2-Kammerspr. RMS 2 St   11,25 mg	887,36 €	2	1.774,72 €
Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel	ENANTONE-Gyn Monats-Depot 3,75 mg 2- Kammerspr. RMS 3 St   3,75 mg	453,31 €	4	1.813,24 €
Triptorelin (Decapeptyl®-Gyn) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension (Retardformulierung in Fertigspritze)	DECAPEPTYL Gyn 3,75 mg Plv.u.LM z.Her.e.InjSusp. 1 St   3,75 mg	195,70 €	14	2.739,80 €
Nafarelin (Synarela®) Nasenspray	SYNARELA 2 mg/ml Nasenspray 8 ml   0,2 mg	178,91 €	13 – 25 <sup>e)</sup>	2.325,83 € − 4.472,75 €
Buserelin (Metrelef®) Nasenspray	METRELEF Nasenspray 2 St   0,15 mg	168,69 €	14 – 27 <sup>e)</sup>	2.361,66 € − 4.554,63 €
Spanne GnRH-Rezeptoragonisten 1.774,72 € – 4.554,63 €				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vor- geschrie- bener Rabatte in Euro	Jahres- durch- schnittsver- brauch pro Patientin in Packungen	Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr
Add-Back-The	erapie bei Behandlung i	nit GnRH-Reze	ptoragonisten <sup>f)</sup>	
Tibolon Tabletten	TIBELIA 2,5 mg Tabletten 28 St   2,5 mg	15,71 €	14 <sup>e)</sup>	219,94 €
Estradiol <sup>g)</sup> (Dermestril®) Transdermales Pflaster	DERMESTRIL 25 transdermale Pflaster 24 St   2 mg	20,35 €	4 – 5 <sup>e)</sup>	81,40 € − 101,75 €
Estradiol (Gynokadin <sup>®</sup> Dosiergel)	GYNOKADIN Dosiergel 3×80 g   0,62 mg	35,26 €	3 – 8 <sup>e)</sup>	105,78 € – 282,08 €
Gel, in Kombination mit Progesteron (Utrogest®) Weichkapseln	UTROGEST 200 mg Weichkapseln 90 St   200 mg	54,18 €	2 e)	108,36 € – 127,04 €
		Spanne Add-	Back-Therapie	81,40 € − 409,12 €
Spanne	GnRH-Rezeptoragoni	sten mit Add-I	Back-Therapie	1.856,12 € – 4.963,75 €
Invasive Behandlungs	optionen <sup>h)</sup>			
Hysterektomie	DRG: N21B	4.506,69 €	1	4.506,69 €
	DRG: N21A	5.380,50 €	1	5.380,50 €
		Spanne	Hysterektomie	4.506,69 € − 5.380,50 €
Andere Eingriffe an Uterus und Adnexen	DRG: N07A	3.941,80 €	1	3.941,80 €
Oterus und Adnexen	DRG: N25Z	3.396,62 €	1	3.396,62 €
	3.396,62 € − 3.941,80 €			
Gesamtspanne invasive Behandlungsoptionen				3.396,62 € − 5.380,50€

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Die Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr erfolgte mit der ungerundeten Packungszahl.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Jeweils entsprechend dem WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie [6]. Es handelt sich hierbei um keine abschließende Auflistung der möglichen Wirkstoffe.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> 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.

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> 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 [4]. Da es sich bei der Endometriose um eine chronische

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vor- geschrie- bener Rabatte in Euro	Jahres- durch- schnittsver- brauch pro Patientin in Packungen	Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr
---	---------	---	--	--

Erkrankung mit anhaltendem Therapiebedarf handelt, wird entsprechend die maximal mögliche Behandlungsdauer angesetzt.

- <sup>e</sup> Aufgrund der begrenzten Therapiedauer wurde hinsichtlich des Verbrauchs die erforderliche Anzahl an Flaschen, Tabletten, Pflastern, Gel oder Weichkapseln und der damit verbundene Verbrauch an ganzen Packungen für 12 Monate ermittelt.
- f 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 [4]. Die Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten ist somit additiv mit den Kosten der Add-Back-Therapie zu verrechnen. Es handelt sich lediglich um eine exemplarische Darstellung, es existiert keine Standardbehandlung für die Add-Back-Therapie, vielmehr erfolgt diese patientenindividuell.
- g 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 [7].
- <sup>h</sup> 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 betrachteten invasiven Behandlungsoptionen erfolgt in Abschnitt 3.3.3.

GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone

#### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede

zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

r achimormation (zu bewertendes Arzhemitter und zweckmanige vergierenstnerapie)				
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patientin pro Jahr
Zu bewertendes Arznei	mittel			
Relugolix/Estradiol/ Norethisteronacetat (Ryeqo®) Filmtabletten	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Entfällt		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Analgetika				
Stufe 1 a)				
Ibuprofen Tabletten	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Patientenindividuell u	unterschiedlich	
Naproxen Tabletten		Patientenindividuell u	unterschiedlich	
Metamizol Tabletten		Patientenindividuell u	unterschiedlich	
Paracetamol Tabletten		Patientenindividuell unterschiedlich		
Diclofenac Tabletten magensaftresistent		Patientenindividuell u	unterschiedlich	
Stufe 2 a)				
Tramadol Retardkapseln	Erwachsene Frauen im	Patientenindividuell u	unterschiedlich	
Tilidin/Naloxon gebärfähigen Alter mit Retardtabletten symptomatischer Endometriose, deren Endometriose	Patientenindividuell u	unterschiedlich		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patientin pro Jahr
	bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde			
Hormonelle Therapier	n			
Gestagene				
Dienogest <sup>b)</sup> (VERYBEL <sup>®</sup> Hexal <sup>®</sup> ) Tabletten	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Entfällt		
GnRH-Rezeptoragonist	en c)			
Goserelin (Zoladex <sup>®</sup> -GYN) Implantat	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Entfällt		
Leuprorelin (Trenantone®-Gyn bzw. Enantone®-Gyn) Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel		Entfällt		
Triptorelin (Decapeptyl®-Gyn) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension (Retardformulierung in Fertigspritze)		Entfällt		
Nafarelin (Synarela®) Nasenspray		Entfällt		
Buserelin (Metrelef®) Nasenspray		Entfällt		

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patientin pro Jahr
Add-Back-Th	erapie bei Behandlun	g mit GnRH-Rezept	oragonisten <sup>d)</sup>	
Tibolon Tabletten	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Entfällt		
Estradiol <sup>e)</sup> (Dermestril <sup>®</sup> ) Transdermales Pflaster		Entfällt		
Estradiol		Entfällt		
(Gynokadin® Dosiergel) Gel, in Kombination mit Progesteron (Utrogest®)		Entfällt		
Weichkapseln				
Invasive Behandlungsoptionen f)				
Hysterektomie  Andere Eingriffe an Uterus und Adnexen  Uterus und Adnexen  Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Entfällt Entfällt			

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Jeweils entsprechend dem WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie [6]. Es handelt sich hierbei um keine abschließende Auflistung der möglichen Wirkstoffe.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> 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.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> 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 [4]. Da es sich bei der Endometriose um eine chronische Erkrankung mit anhaltendem Therapiebedarf handelt, wird entsprechend die maximal mögliche Behandlungsdauer angesetzt.

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> 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 [4]. Die Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten ist somit additiv mit den Kosten der Add-back-Therapie zu verrechnen. Es handelt sich lediglich um eine exemplarische Darstellung, es existiert keine Standardbehandlung für die Add-Back-Therapie, vielmehr erfolgt diese patientenindividuell.

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> 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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patientin pro Jahr
---	---	---	---	--

werden. Gemäß Fachinformation können als Gestagenzusatz z.B. Norethisteron, Norethisteronacetat, Medroxyprogesteronacetat oder Progesteron eingesetzt werden [7].

GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß der G-BA-Modulvorlage sind lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen.

Unter der Berücksichtigung der vorab genannten Voraussetzungen ergeben sich keine zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Entfällt	Entfällt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Unter Berücksichtigung der vorab genannten Voraussetzungen ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.

<sup>&</sup>lt;sup>f</sup> 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 betrachteten invasiven Behandlungsoptionen erfolgt in Abschnitt 3.3.3.

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patientin)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patientin pro Jahr in Euro			
Zu bewertendes Arzneimittel						
Relugolix/Estradiol/ Norethisteronacetat (Ryeqo®) Filmtabletten	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Analgetika						
Stufe 1 a)						
Ibuprofen Tabletten	Erwachsene Frauen im	Patientenindividuell unter	rschiedlich			
Naproxen Tabletten	gebärfähigen Alter mit symptomatischer	Patientenindividuell unter	rschiedlich			
Metamizol Tabletten	Endometriose, deren Endometriose	Patientenindividuell unter	rschiedlich			
Paracetamol Tabletten	bereits medikamentös oder chirurgisch	Patientenindividuell unter	rschiedlich			
Diclofenac Tabletten magensaftresistent	behandelt wurde	Patientenindividuell unterschiedlich				
Stufe 2 a)						
Tramadol Retardkapseln	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter	Patientenindividuell unter	rschiedlich			
Tilidin/Naloxon Retardtabletten	mit symptomatischer Endometriose, deren	Patientenindividuell unterschiedlich				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patientin pro Jahr in Euro
	Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde		
Hormonelle Therapien			
Gestagene			
Dienogest <sup>b)</sup> Tabletten	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Entfällt	
GnRH-Rezeptoragonisten c)			
Goserelin (Zoladex®-GYN) Implantat	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter	Entfällt	
Leuprorelin (Trenantone®-Gyn bzw. Enantone®-Gyn) Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel	mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös	Entfällt	
Triptorelin (Decapeptyl-Gyn) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension (Retardformulierung in Fertigspritze)	oder chirurgisch behandelt wurde	Entfällt	
Nafarelin (Synarela®) Nasenspray		Entfällt	
Buserelin (Metrelef®) Nasenspray		Entfällt	
Add-Back-Therapie bei B	ehandlung mit GnRH-	Rezeptoragonisten d)	
Tibolon Tabletten	Erwachsene Frauen im	Entfällt	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patientin pro Jahr in Euro	
Estradiol <sup>e)</sup> (Dermestril <sup>®</sup> ) Transdermales Pflaster Estradiol (Gynokadin <sup>®</sup> Dosiergel) Gel.	gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös	Entfällt Entfällt Entfällt		
in Kombination mit Progesteron (Utrogest®) Weichkapseln	oder chirurgisch behandelt wurde			
Invasive Behandlungsoptionen f)				
Hysterektomie	Erwachsene Frauen	Entfällt		
Andere Eingriffe an Uterus und Adnexen	im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Entfällt		

- <sup>a</sup> Jeweils entsprechend dem WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie [6]. Es handelt sich hierbei um keine abschließende Auflistung der möglichen Wirkstoffe.
- <sup>b</sup> 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.
- <sup>c</sup> 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 [4]. Da es sich bei der Endometriose um eine chronische Erkrankung mit anhaltendem Therapiebedarf handelt, wird entsprechend die maximal mögliche Behandlungsdauer angesetzt.
- <sup>d</sup> 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 [4]. Die Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten ist somit additiv mit den Kosten der Add-Back-Therapie zu verrechnen. Es handelt sich lediglich um eine exemplarische Darstellung, es existiert keine Standardbehandlung für die Add-Back-Therapie, vielmehr erfolgt diese patientenindividuell.
- <sup>e</sup> 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 [7].
- f 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 betrachteten invasiven Behandlungsoptionen erfolgt in Abschnitt 3.3.3.

GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone

# 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patientin)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel -kosten pro Patientin pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patientin pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patientin pro Jahr in €	Jahres- therapie- kosten pro Patientin Euro
Zu bewertendes Arzi	neimittel				
Relugolix/Estradiol /Norethisteron- acetat (Ryeqo®) Filmtabletten	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	1.109,30 €	-	-	1.109,30 €
Zweckmäßige Vergle	eichstherapie				
Analgetika					
Stufe 1 a)					
Ibuprofen Tabletten	Erwachsene Frauen im gebärfähigen	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Naproxen Tabletten	Alter mit symptomatischer	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Metamizol Tabletten	Endometriose, deren Endometriose	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel -kosten pro Patientin pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patientin pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patientin pro Jahr in €	Jahres- therapie- kosten pro Patientin Euro
Paracetamol Tabletten	bereits medikamentös oder chirurgisch	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Diclofenac Tabletten magensaftresistent	behandelt wurde	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Stufe 2 a)					
Tramadol Retardkapseln	Erwachsene Frauen im	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Tilidin/Naloxon Retardtabletten	gebärfähigen Filidin/Naloxon Alter mit	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell	Patienten- individuell
Hormonelle Therap	ien				
Gestagene					
Dienogest <sup>b)</sup> (VERYBEL <sup>®</sup> Hexal <sup>®</sup> ) Tabletten	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	184,33 €	-	-	184,33 €
GnRH-Rezeptoragon	isten <sup>c)</sup>				
Goserelin (Zoladex®-GYN) Implantat	Erwachsene Frauen im gebärfähigen	2.581,46 €	-	-	2.581,46€

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel -kosten pro Patientin pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patientin pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patientin pro Jahr in €	Jahres- therapie- kosten pro Patientin Euro
Leuprorelin (Trenantone®-Gyn bzw. Enantone®- Gyn) Retard- mikrokapseln und Suspensionsmittel	Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch	1.774,72 € – 1.813,08 €	-	-	1.774,72 € – 1.813,08 €
Triptorelin (Decapeptyl-Gyn) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- suspension (Retard- formulierung in Fertigspritze)	behandelt wurde	2.739,24 €	-	-	2.739,24 €
Nafarelin (Synarela <sup>®</sup> ) Nasenspray		2.325,83 € – 4.472,75 €	-	-	2.325,83 € – 4.472,75 €
Buserelin (Metrelef®) Nasenspray		2.361,66 € – 4.554,63 €	-	-	2.361,66 € – 4.554,63 €
	1.774,72 € – 4.554,63 €				
Add-Back-T	Therapie bei Behandlı	ing mit GnRH-R	ezeptoragoniste	n <sup>d)</sup>	
Tibolon Tabletten	Erwachsene Frauen im gebärfähigen	219,94 €	-	-	219,94 €
Estradiol <sup>e)</sup> (Dermestril <sup>®</sup> ) Transdermales Pflaster	Alter mit symptomatischer Endometriose, deren	81,40 € – 101,75 €	-	-	81,40 € – 101,75 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel -kosten pro Patientin pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patientin pro Jahr in	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patientin pro Jahr in €	Jahres- therapie- kosten pro Patientin Euro
Estradiol (Gynokadin®	Endometriose bereits medikamentös	105,78 € – 282,08 €	-	-	105,78 € – 282,08 €
Dosiergel) Gel, in Kombination mit Progesteron (Utrogest®) Weichkapseln	oder chirurgisch behandelt wurde	108,36 € – 127,04 €	-	-	108,36 € – 127,04 €
			Spanne Add	l-Back-Therapie	81,40 € – 409,12 €
Spanne GnRH-Rezeptoragonisten mit Add-Back-Therapie					1.856,12 € – 4.963,75 €
Invasive Behandlun	gsoptionen <sup>f)</sup>				
Hysterektomie	Erwachsene Frauen im	4.506,69 € – 5.380,50 €	-	-	4.506,69 € – 5.380,50 €
Andere Eingriffe an Uterus und Adnexen	gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	3.396,62 € – 3.941,80 €	-	-	3.396,62 € – 3.941,80 €
Spanne Hysterektomie und Andere Eingriffe an Uterus und Adnexen				3.396,62 € – 5.380,50 €	

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Jeweils entsprechend dem WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie [6]. Es handelt sich hierbei um keine abschließende Auflistung der möglichen Wirkstoffe.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> 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.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> 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 [4]. Da es sich bei der Endometriose um eine chronische Erkrankung mit anhaltendem Therapiebedarf handelt, wird entsprechend die maximal mögliche Behandlungsdauer angesetzt.

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> 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 [4]. Die Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten ist somit additiv mit den Kosten der Add-Back-Therapie zu verrechnen. Es handelt sich lediglich um eine exemplarische Darstellung, es existiert keine Standardbehandlung für die Add-Back-Therapie, vielmehr erfolgt diese patientenindividuell.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel -kosten pro Patientin pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patientin pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patientin pro Jahr in €	Jahres- therapie- kosten pro Patientin Euro
--	--	--	--	--	---

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> 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 [7].

GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone

f 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 betrachteten invasiven Behandlungsoptionen erfolgt in Abschnitt 3.3.3.

#### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) wird angewendet "bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose" [5].

Die Behandlung mit Ryeqo<sup>®</sup>, die aufgrund des sehr guten Sicherheitsprofils langfristig angewandt werden kann, führt zu einer spürbaren Reduktion Endometriose-bedingter Symptome und damit einhergehend zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patientinnen.

#### Kontraindikationen

Zu den Kontraindikationen finden sich in der Fachinformation von Ryeqo® die folgenden Angaben [5]:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation 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 Fachinformation)).
- Bekannte Osteoporose.
- Kopfschmerzen mit fokalen neurologischen Symptomen oder Migräne mit Aura (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige Malignome (z. B. der Brust oder der Geschlechtsorgane).

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

Es wird kein wesentlicher Einfluss auf die Versorgungsanteile aufgrund der oben genannten Kontraindikationen erwartet.

# Therapieabbrüche

Es liegen bisher noch keine Daten zu Therapieabbrüchen in der hier vorliegenden Indikation im Versorgungsalltag vor. In den pivotalen Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wurde nur eine geringe Anzahl an Therapieabbrüchen beobachtet [24]. Basierend auf diesen Ergebnissen ist daher nicht von einem Einfluss möglicher Therapieabbrüche auf die Größe der Zielpopulation auszugehen.

# Versorgungskontext und Präferenzen der Patientinnen

Zwar stellen die invasiven Verfahren einen wichtigen Therapiebaustein in der Behandlung von Endometriose-bedingten Schmerzen dar, diese sind jedoch mit Risiken und Langzeitfolgen verbunden und jeweils nur für bestimmte Patientinnen, abhängig von den individuellen Präferenzen sowie der Lokalisation der Endometrioseherde, geeignet [4].

Außerdem zeigt sich in den letzten Jahren ein Wandel hinsichtlich der Therapieempfehlungen: So kann bereits bei klinisch suspekter Endometriose eine medikamentöse Therapie gestartet werden, eine Bestätigung mittels Laparoskopie ist dagegen nicht mehr grundsätzlich vor Therapiebeginn notwendig [4]. Weiterhin wird mittlerweile empfohlen, bei Auftreten eines Rezidivs die Indikation einer Reoperation kritisch zu evaluieren [20]. Außerdem präferieren Patientinnen, nicht zuletzt auch aufgrund der Verlagerung der reproduktiven Phase in das höhere Lebensalter, zunehmend organerhaltende, nichtinvasive Therapieoptionen, daher erscheint ein Rückgang der Anzahl der invasiven Eingriffe hin zu medikamentösen Therapieansätzen möglich.

Bisher stehen nur wenige medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung und die meisten von ihnen werden *off label* angewendet, mildern nur einzelne Symptome oder ihre langfristige Anwendung wird durch auftretende Nebenwirkungen eingeschränkt. Die Relugolix-Kombinationstherapie stellt eine wirksame Behandlungsoption für Patientinnen dar, die sich eine langfristige Verbesserung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen wünschen und (weitere) operative Eingriffe verzögern bzw. vermeiden wollen. Die Relugolix-Kombinationstherapie führt dabei zu einer spürbaren Milderung der Schmerzsymptomatik

(insbesondere der Leitsymptome Dysmenorrhoe, Beckenschmerzen und Dyspareunie) und damit einhergehend zu einer deutlichen, anhaltenden Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen unter Behandlung [24]. Es kann daher angenommen werden, dass ggf. bei den invasiven Verfahren Rückgänge zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie zu verzeichnen sein werden. Gleichzeitig kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patientinnen, die mit den bisher verfügbaren Therapien keine ausreichende Schmerzreduktion erzielen konnten bzw. aufgrund von Nebenwirkungen eine Therapie abbrechen, zu einer Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie wechseln, da diese eine effektive, einfach anzuwendende, gut verträgliche und langfristige Therapieoption darstellt. Gleichzeitig gilt es hier zu beachten, dass die Relugolix-Kombinationstherapie aufgrund empfängnisverhütenden Eigenschaften nicht für Patientinnen mit einem aktuellen Kinderwunsch geeignet ist.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Derzeit ist keine valide Angabe zu möglichen Änderungen der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Therapiekosten möglich. Es ist anzunehmen, dass aufgrund des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) und der Limitationen der invasiven und bisher verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen Ryeqo® im Versorgungsalltag einen Teil der derzeit verfügbaren Therapien, die in der Zweitlinientherapie eingesetzt werden, ersetzen und damit einen relevanten Anteil an der Versorgung einnehmen wird.

# 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zum Behandlungsmodus, zur Behandlungsdauer und zum Jahresdurchschnittsverbrauch der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen [1, 7-19]. Die Angaben zur zVT stammen aus der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2022-B-296) [2].

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) ergeben sich aus der Zusammenführung der Informationen aus den vorherigen Abschnitten (Abschnitt 3.3.1 bis Abschnitt 3.3.4). Die Kalkulation der Jahrestherapiekosten erfolgt unter der Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für die GKV. Die Informationen für die jeweiligen Packungsgrößen entstammen dem ABDA-Artikelstamm (Stand 01.10.2023). Die Angaben zu den Kosten und den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten für die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) sowie den zweckmäßige Vergleichstherapien sind der Lauer-Taxe sowie den gültigen Fassungen von § 130 SGB V und § 130a SGB V zum Stand 01.10.2023 entnommen.

Für die Kosten der invasiven Behandlungsoptionen wurden die relevanten Fallpauschalen aus dem Katalog des InEK unter Berücksichtigung der relevanten DRG herangezogen. Für die Berechnung der ärztlichen Leistungen wurde der aktuelle EBM-Bewertungsmaßstab (4. Quartal 2023) herangezogen [25].

Zur Ermittlung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics*, SmPC) von Ryeqo® herangezogen [1].

Alle in Modul 3.3 verwendeten Quellen sind nachfolgend in Abschnitt 3.3.8 aufgeführt.

#### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- 1. Gedeon Richter Plc. (2021): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2023. [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231030160756/anx\_160756\_de.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231030160756/anx\_160756\_de.pdf</a>.
- 2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Niederschrift G-BA-Beratungsgespräch (Vorgangsnummer: 2022-B-296). VERTRAULICH.
- 3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Endometriose. [Zugriff: 12.11.2022]. URL: https://www.gesundheitsinformation.de/endometriose.html.
- 4. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2020): Diagnosis and therapy of endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 045/015). [Zugriff: 10.11.2021]. URL: <a href="https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-0451\_S2k\_Diagnostik\_Therapie\_Endometriose\_2020-09.pdf">https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-0451\_S2k\_Diagnostik\_Therapie\_Endometriose\_2020-09.pdf</a>.
- 5. Gedeon Richter Plc. (2021): Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2023 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 6. World Health Organization (WHO) (2018): WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescent. [Zugriff: 24.04.2023]. URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390.
- 7. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (1996): DERMESTRIL<sup>®</sup> 25 μg/24 Stunden, DERMESTRIL<sup>®</sup> 50 μg/24 Stunden; Fachinformation. Stand: März 2022 [Zugriff: 21.03.2023]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 8. AstraZeneca GmbH (1998): Zoladex®-GYN; Fachinformation. Stand: März 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 9. Takeda GmbH (1999): Enantone®-Gyn Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 10. Ferring GmbH (1995): DECAPEPTYL Gyn 3,75 mg; Fachinformation. Stand: März 2015 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 11. Pfizer Pharma GmbH (1995): Synarela®; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 12. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH (1994): METRELEF® 0,15 mg Nasenspray, Lösung; Fachinformation. Stand: Februar 2023 [Zugriff: 17.11.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 13. Mithra Pharmaceuticals (2016): Tibelia 2,5 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: September 2020 [Zugriff: 13.09.2023]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 14. Hexal AG (2019): Verybel HEXAL 2 mg Tabletten Dienogest; Fachinformation. Stand: November 2019 [Zugriff: 13.09.2023]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 15. Libra-Pharm GmbH (1980): Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: Januar 2022 [Zugriff: 25.04.23]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.

- 16. ratiopharm GmbH (2005): Tilidin-ratiopharm® plus Retardtabletten; Fachinformation. Stand: September 2020 [Zugriff: 21.03.2023]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 17. Besins Healthcare Germany GmbH (2016): Utrogest® 100 mg Weichkapseln, Utrogest® 200 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Januar 2023 [Zugriff: 21.03.2023]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 18. Besins Healthcare Germany GmbH (2005): Gynokadin<sup>®</sup> Dosiergel; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 21.03.2023]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 19. Takeda GmbH (2002): Trenantone®-Gyn 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 28.04.2023]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 20. Mechsner S (2021): Endometrioseschmerz beherrschen. Der Schmerz; 35(3):159-71.
- 21. Halis G (2006): Schmerztherapeutische Optionen bei Endometriose. Deutsches Ärzteblatt; 103(17)
- 22. A. Nattermann & Cie. GmbH (1986): Ibuflam® akut 400 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 24.04.2023]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 23. A. Nattermann & Cie. GmbH (1983): Buscopan plus; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 24.03.2023]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 24. Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, et al. (2022): Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). Lancet (London, England); 399(10343):2267-79.
- 25. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2023): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2023. [Zugriff: 10.10.2023]. URL: https://www.kbv.de/html/online-ebm.php.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

# 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden dem Anhang I der SmPC der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) entnommen [1].

# Anforderungen an die Diagnostik

Es bestehen laut SmPC 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 Ryego 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.

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.

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).
- 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).

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 3-28).

Tabelle 3-28: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index [BMI] über 30 kg/m²)	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 Sichelzellkrankheit
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 Ryeqo anwenden.

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) 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 (LE) können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens
- plötzlich auftretender Husten, möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse
- 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 3-29 unten).

Tabelle 3-29: 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/m²)	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.

Risikofaktor	Anmerkung
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 Ryego anwenden.

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 Knochendichteverlust

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 Ryeqo möglicherweise neu abgewogen werden.

Der Nutzen und die Risiken von Ryeqo 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 Ryeqo die Durchführung eines DXA-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 Ryego

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.

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 Ryeqo behandelt werden, und sollten sich an ihren Arzt wenden, wenn schwere Blutungen wieder auftreten, nachdem die Blutungssymptome unter der Behandlung mit Ryeqo 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 Ryeqo behandelt werden, und sollten sich an ihren Arzt wenden, wenn schwere Blutungen wieder auftreten, nachdem die Blutungssymptome unter der Behandlung mit Ryeqo nachgelassen haben.

# Hypertonie

Bei Frauen, die mit Ryeqo behandelt werden, wurde ein geringfügiger Anstieg des Blutdrucks berichtet, klinisch relevante Anstiege sind jedoch selten. Sollte jedoch während der Anwendung von Ryeqo eine langanhaltende klinisch relevante Hypertonie auftreten, sollten die Hypertonie behandelt und der Nutzen einer Fortführung der Therapie geprüft werden. Wird die Behandlung mit Ryeqo 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 Ryeqo, auftreten oder sich verschlechtern. Der Nachweis eines Zusammenhangs mit Ryeqo 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 Ryego

#### *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<sub>max</sub>) 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, 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 Ryego 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<sub>max</sub> 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, Topiramat, 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.

#### 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 3-30 zusammengefasst.

Tabelle 3-30: 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 <sub>0-∞</sub> von Relugolix	Änderung der C <sub>max</sub> 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
Azithromycin 500 mg Einzeldosis	120 mg Einzeldosis**	↑ 1,5-fach	↑ 1,6-fach	zweimal täglich verabreichten oralen P-gp- Inhibitoren (z. B. Azithromycin) unvermeidbar ist, wird Ryeqo zuerst eingenommen und der P-gp-Inhibitor

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Azithromycin 500 mg Einzeldosis 6 Stunden nach der Einnahme von Relugolix		↑ 1,4-fach	↑ 1,3-fach	frühestens 6 Stunden später; die Patientinnen sind engmaschiger auf Nebenwirkungen zu überwachen.
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 % ↓	
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.

<sup>\*</sup> 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.

Eine Zunahme wird mit "↑" dargestellt, eine Abnahme mit "↓".

AUC = area under curve (Fläche unter der Kurve);  $C_{max}$  = maximale Konzentration; QD = einmal täglich; BID = zweimal täglich; TID = dreimal täglich; QID = viermal täglich

#### 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.

<sup>\*\*</sup> Für weitere Einzelheiten siehe Fachinformation von Orgovyx; die Auswirkung auf die 40 mg-Dosis wurde nicht untersucht, ist aber vermutlich höher

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<sub>max</sub> von Midazolam, einem empfindlichen CYP3A4-Substrat, um 18 % bzw. 26 % vermindert. Basierend auf der 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<sub>max</sub> 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).

# 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.

# 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 3-31aufgelisteten 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 ( $\geq 1/1000$ , < 1/100), selten ( $\geq 1/10000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3-31: Nebenwirkungen bei Patientinnen mit Uterusmyomen und Endometriose

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			
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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

#### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Annex IIb des EPAR wird unter "Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch" auf die Verschreibungspflicht der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) hingewiesen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

# 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegt kein Annex IV vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

#### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung ("proposed risk minimization activities"), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Tabelle 3-32 stellt die im EPAR aufgeführte Auflistung der Sicherheitsbedenken aus Abschnitt 2.6 "Risk Management Plan" dar [2].

Tabelle 3-32: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Keine	
Wichtige potenzielle Risiken	Verlust der Knochendichte Embryofetale Toxizität	
Fehlende Informationen	Langzeitanwendung über mehr als 24 Monate hinweg	

In Tabelle 3-33 sind die Maßnahmen zur Risikominimierung, die in Abschnitt 2.6 "Risk Management Plan" des EPAR aufgeführt sind, dargestellt [2].

Tabelle 3-33: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	
Verlust der Knochendichte	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:  SmPC, Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1 Patienteninformation, Abschnitt 2 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	
Embryofetale Toxizität	<ul> <li>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</li> <li>SmPC, Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, 4.6 und 5.3</li> <li>Patienteninformation, Abschnitte 2 und 4</li> <li>In Abschnitt 4.3 der SmPC findet sich der Hinweis, dass Ryeqo während der Schwangerschaft kontraindiziert.</li> <li>In Abschnitt 4.6 der SmPC findet sich der Hinweis, dass die Behandlung bei Eintritt einer Schwangerschaft abgebrochen werden muss.</li> <li>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</li> <li>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</li> <li>Keine</li> </ul>	
Langzeitanwendung über mehr als 24 Monate hinweg	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:  • Verschreibungspflichtiges Arzneimittel  Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:  Keine	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

# 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

# 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben aus den Abschnitten 3.4.1 bis einschließlich 3.4.5 zur qualitätsgesicherten Anwendung der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) wurden der SmPC [1] sowie dem EPAR [2] entnommen.

#### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- 1. Gedeon Richter Plc. (2021): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2023. [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231030160756/anx\_160756\_de.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231030160756/anx\_160756\_de.pdf</a>.
- 2. European Medicines Agency (EMA) (2023): CHMP group of variations including an extension of indication assessment report.

# 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-34: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	DXA-Scan	"Nach 1 Jahr Behandlung wird ein Dual-Röntgen-Absorptiometrie-(DXA-)Scan empfohlen" (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC, Seite 2 [1]) "Bei Patientinnen mit Risikofaktoren für Osteoporose oder Knochendichteverlust wird vor dem Beginn der Behandlung mit Ryeqo ein DXA-Scan empfohlen" (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC, Seite 2 [1])	Nein
2	Schwangerschaftstest	"Vor dem Beginn der Behandlung mit Ryeqo muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden" (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC, Seite 2 [1])	Ja
3	Anamnese	"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) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Während der Behandlung müssen regelmäßige Kontrolluntersuchungen gemäß der klinischen Standardpraxis erfolgen." (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC, Seite 4 [1]).	Nein

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der hier verwendete SmPC ist von Oktober 2023 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

2023 / 4. Quartal

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

#### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Gedeon Richter Plc. (2021): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2023. [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231030160756/anx\_160756\_de.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231030160756/anx\_160756\_de.pdf</a>.