

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat (Ryeqo<sup>®</sup>)*

Gedeon Richter Pharma GmbH

## **Modul 4 B**

*Symptomatische Behandlung der Endometriose*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 23.11.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>16</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>22</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>24</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	25
4.2 Methodik .....	41
4.2.1 Fragestellung .....	41
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	43
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	45
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	46
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	46
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	47
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	48
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	50
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	52
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	52
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	53
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte .....	54
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	72
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	76
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	78
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	82
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	85
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	85
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	89
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	91
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	92
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
4.3.1.2.1 Charakterisierung der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 .....	104
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	113
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	115
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT SPIRIT 1 und SPIRIT 2 .....	116
4.3.1.3.1.1 Morbidität .....	120

4.3.1.3.1.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	313
4.3.1.3.1.3	Sicherheit .....	405
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	505
4.3.1.3.2.1	Morbidität .....	525
4.3.1.3.2.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	569
4.3.1.3.2.3	Sicherheit .....	580
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	605
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	605
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	605
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	605
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	606
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	606
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	606
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	609
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	609
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	609
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	609
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	610
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	611
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	611
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	612
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	612
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	613
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	613
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	613
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	614
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	614
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	615
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	615
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	616
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	616
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	620
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	636
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	637
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	637
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	637
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	637
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	638
4.6	Referenzliste.....	640
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>647</b>

<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>651</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>654</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>655</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>676</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>718</b>
<b>Anhang 4-G : Ergänzende Analysen .....</b>	<b>748</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung der Relugolix-Kombinationstherapie .....	28
Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Relugolix-Kombinationstherapie zur symptomatischen Behandlung der Endometriose .....	37
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung der Relugolix-Kombinationstherapie.....	44
Tabelle 4-4: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte .....	54
Tabelle 4-5: Berücksichtigung des Analgetikabedarfs (aufgeschlüsselt gemäß WHO-Stufenschema) zur Ermittlung des Responder-Status .....	58
Tabelle 4-6: PGIC zur Beurteilung der Verbesserung der blutungsbedingten Schmerzen, der nicht-menstruellen Beckenschmerzen sowie der Dyspareunie .....	61
Tabelle 4-7: <i>Subject Modified</i> B&B-Skala zur Beurteilung der funktionellen Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen, nicht-menstruelle Beckenschmerzen und Dyspareunie.....	63
Tabelle 4-8: Übersicht der Fragen des EHP-30-Fragebogens sowie der Fragen zum ergänzenden Modul „Berufstätigkeit“ .....	66
Tabelle 4-9: Übersicht der einzelnen Domänen des EHP-30-Fragebogens.....	67
Tabelle 4-10: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl der einzelnen Domänen des EHP-30-Fragebogens .....	68
Tabelle 4-11: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl des ergänzenden Moduls „Berufstätigkeit“ .....	69
Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100

Tabelle 4-20: Patientinnen, bei denen bereits invasive Verfahren zur Behandlung Endometriose-bedingter Schmerzen durchgeführt wurden.....	108
Tabelle 4-21: Zeit seit der chirurgischen Diagnose der Endometriose bei den Patientinnen in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 (gepoolte Daten) .....	110
Tabelle 4-22: Bisherige Therapien zur Behandlung der Endometriose bei den Patientinnen in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 .....	111
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	115
Tabelle 4-25: Operationalisierung der Endpunkte zu blutungsbedingten Schmerzen, gemessen anhand der numerischen Rating-Skala (NRS).....	120
Tabelle 4-26: Berücksichtigung des Analgetikabedarfs zur Ermittlung des Responder-Status in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2.....	120
Tabelle 4-27: Umgang mit fehlenden Werten bei der Bestimmung des durchschnittlichen NRS-Wertes für die blutungsbedingten Schmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 .....	122
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zu blutungsbedingten Schmerzen, gemessen anhand der numerischen Rating-Skala (NRS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-30: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen“ .....	128
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen um mindestens 2,8 Punkte (Einzelkomponente 1)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	130
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Patientinnen mit einem Wert von $\leq 0,1$ Punkten auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen (Einzelkomponente 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Sensitivitätsanalyse für Einzelkomponente 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	132
Tabelle 4-34: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen um mindestens 2,8 Punkte (Einzelkomponente 1)“ .....	135
Tabelle 4-35: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Patientinnen mit einem Wert von $\leq 0,1$ Punkten auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen (Einzelkomponente 2)“ .....	138
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen (Sensitivitätsanalyse 1 – Non-Responder)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen (Sensitivitätsanalyse 2 – Completers-Population)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	142
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen (Sensitivitätsanalyse 3 – Per-Protocol-Population)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	144
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen (Sensitivitätsanalyse 4 – Multiple Imputation)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	146
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen (Sensitivitätsanalyse 5 – ausschließlich beobachtete Werte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	148
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	150
Tabelle 4-42: Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	157
Tabelle 4-43: Operationalisierung der Endpunkte zu nicht-menstruellen Beckenschmerzen, gemessen anhand der numerischen Rating-Skala (NRS).....	159
Tabelle 4-44: Berücksichtigung des Analgetikabedarfs zur Ermittlung des Responder-Status in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2.....	159
Tabelle 4-45: Umgang mit fehlenden Werten bei der Bestimmung des durchschnittlichen NRS-Wertes für nicht-menstruelle Beckenschmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.....	161
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zu nicht-menstruellen Beckenschmerzen, gemessen anhand der numerischen Rating-Skala (NRS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-48: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen“ .....	167
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen um mindestens 2,1 Punkte (Einzelkomponente 1)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	169
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Patientinnen mit einem Wert von $\leq 0,1$ Punkten auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen (Einzelkomponente 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	170
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Sensitivitätsanalyse für Einzelkomponente 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	171
Tabelle 4-52: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen um mindestens 2,1 Punkte (Einzelkomponente 1)“ .....	174

Tabelle 4-53: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Patientinnen mit einem Wert von $\leq 0,1$ Punkten auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen (Einzelkomponente 2)“ .....	177
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (Sensitivitätsanalyse 1 – Non-Responder)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (Sensitivitätsanalyse 2 – Completers-Population)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	181
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (Sensitivitätsanalyse 3 – Per-Protocol-Population)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	183
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (Sensitivitätsanalyse 4 – Multiple Imputation)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	185
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (Sensitivitätsanalyse 5 – ausschließlich beobachtete Werte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	187
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	189
Tabelle 4-60: Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	196
Tabelle 4-61: Operationalisierung der Endpunkte zum Gesamt-Beckenschmerz, gemessen anhand der numerischen Rating-Skala (NRS) .....	198
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum Gesamt-Beckenschmerz, gemessen anhand der numerischen Rating-Skala (NRS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	199
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-64: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes“ .....	203
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	205
Tabelle 4-66: Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	212
Tabelle 4-67: Operationalisierung der Endpunkte zur Dyspareunie, gemessen anhand der numerischen Rating-Skala (NRS) .....	214
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Dyspareunie, gemessen anhand der numerischen Rating-Skala (NRS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der Dyspareunie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	216
Tabelle 4-70: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der Dyspareunie“ .....	219
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der Dyspareunie gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	221
Tabelle 4-72: Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion der Dyspareunie gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	228
Tabelle 4-73: Operationalisierung der Endpunkte zur Reduktion des Analgetikabedarfs.....	230
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Reduktion des Analgetikabedarfs in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	231
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Opioide (Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	232
Tabelle 4-76: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Opioide (Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“.....	235
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Analgetika (Stufe 1 oder Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	237
Tabelle 4-78: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Analgetika (Stufe 1 oder Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“ .....	240
Tabelle 4-79: Operationalisierung der Endpunkte zum PGIC .....	242
Tabelle 4-80: PGIC zur Beurteilung der Verbesserung der blutungsbedingten Schmerzen, der nicht-menstruellen Beckenschmerzen sowie der Dyspareunie in SPIRIT 1 und SPIRIT 2.....	242
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	243
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	244
Tabelle 4-83: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen“ .....	247
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – nicht-menstruelle Beckenschmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	248
Tabelle 4-85: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – nicht-menstruelle Beckenschmerzen“ .....	251
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	252

Tabelle 4-87: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie“ .....	255
Tabelle 4-88: Operationalisierung der Endpunkte zur B&B-Skala .....	256
Tabelle 4-89: <i>Subject Modified</i> B&B-Skala zur Beurteilung der funktionellen Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen, nicht-menstruelle Beckenschmerzen und Dyspareunie in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 .....	256
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur B&B-Skala in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	258
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	259
Tabelle 4-92: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen“ .....	262
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „B&B-Skala – Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	264
Tabelle 4-94: Meta-Analyse für den Endpunkt „B&B-Skala – Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	271
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	273
Tabelle 4-96: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen“ .....	276
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „B&B-Skala – Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	278
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „B&B-Skala – Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	285
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	287
Tabelle 4-100: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie“ .....	290
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „B&B-Skala – Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch Dyspareunie gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	292
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „B&B-Skala – Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch Dyspareunie gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	299
Tabelle 4-103: Operationalisierung der Endpunkte zum EQ-5D-5L VAS-Score.....	301

Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zum EQ-VAS-Score in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	302
Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: EQ-VAS-Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	303
Tabelle 4-106: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: EQ-VAS-Score“ ....	306
Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-VAS-Score – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert“ .....	307
Tabelle 4-108: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des EQ-VAS-Scores zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert“ .....	312
Tabelle 4-109: Operationalisierung der Endpunkte zum EHP-30-Fragebogen .....	313
Tabelle 4-110: Übersicht der Fragen des EHP-30-Fragebogens sowie der Fragen zum ergänzenden Modul „Berufstätigkeit“ in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 .....	313
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zum EHP-30-Fragebogen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	316
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „Domäne „Schmerz“: Responder-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	318
Tabelle 4-113: Meta-Analyse für den Endpunkt „Domäne „Schmerz“: Responder-Analyse“ .....	321
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt „EHP-30: Schmerz – Reduktion gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	322
Tabelle 4-115: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: Schmerz – Reduktion gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	328
Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt „Domäne „Selbstbestimmung“: Responder-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	330
Tabelle 4-117: Meta-Analyse für den Endpunkt „Domäne „Selbstbestimmung“: Responder-Analyse“ .....	333
Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt „EHP-30: Selbstbestimmung – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	335
Tabelle 4-119: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: Selbstbestimmung – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	341
Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt „Endpunkt „Domäne „emotionales Wohlbefinden“: Responder-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	343
Tabelle 4-121: Meta-Analyse für den Endpunkt „Domäne „emotionales Wohlbefinden“: Responder-Analyse“ .....	346
Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „EHP-30: Emotionales Wohlbefinden – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	348
Tabelle 4-123: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: emotionales Wohlbefinden – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	354

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt „Domäne „soziales Umfeld“: Responder-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	356
Tabelle 4-125: Meta-Analyse für den Endpunkt „Domäne „soziales Umfeld“: Responder-Analyse“ .....	359
Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt „EHP-30: Soziales Umfeld – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	361
Tabelle 4-127: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: soziales Umfeld – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	367
Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt „Domäne „Selbstbild“: Responder-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	369
Tabelle 4-129: Meta-Analyse für den Endpunkt „Domäne „Selbstbild“: Responder-Analyse“ .....	372
Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt „EHP-30: Selbstbild – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	374
Tabelle 4-131: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: Selbstbild – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	380
Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtbewertung: Responder-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	382
Tabelle 4-133: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesamtbewertung: Responder-Analyse“ .....	385
Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt „EHP-30: Gesamtbewertung – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	386
Tabelle 4-135: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: Gesamtbewertung – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	392
Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt „Modul „Berufstätigkeit“: Responder-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	394
Tabelle 4-137: Meta-Analyse für den Endpunkt „Modul „Berufstätigkeit“: Responder-Analyse“ .....	397
Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt „EHP-30: Berufstätigkeit – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	399
Tabelle 4-139: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: Modul „Berufstätigkeit“ – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	404
Tabelle 4-140: Operationalisierung der Endpunkte zur Sicherheit .....	405
Tabelle 4-141: Übersicht der UE von besonderem Interesse .....	406
Tabelle 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	408
Tabelle 4-143: Ergebnisse für „UE differenziert nach Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	409
Tabelle 4-144: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ .....	412

Tabelle 4-145: Meta-Analyse für „schwere UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	414
Tabelle 4-146: Ergebnisse für „UE unabhängig vom Schweregrad“ auf Ebene der SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	416
Tabelle 4-147: Meta-Analyse für „UE unabhängig vom Schweregrad“ auf Ebene der SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	438
Tabelle 4-148: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen für UE (Gesamtrate) sowie schwere UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	442
Tabelle 4-149: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse „UE, unabhängig vom Schweregrad“ .....	445
Tabelle 4-150: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse „schwere UE (CTCAE $\geq 3$ )“ .....	447
Tabelle 4-151: Ergebnisse für „SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	448
Tabelle 4-152: Meta-Analyse für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ .....	451
Tabelle 4-153: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen für „SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	453
Tabelle 4-154: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse der „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ .....	456
Tabelle 4-155: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	457
Tabelle 4-156: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ .....	460
Tabelle 4-157: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ auf Ebene der SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	461
Tabelle 4-158: Gepoolte Daten zu „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ auf Ebene der SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	467
Tabelle 4-159: Ergebnisse für „Knochengesundheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	474
Tabelle 4-160: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zur Knochengesundheit“ .....	477
Tabelle 4-161: Meta-Analyse für „schwerwiegende UE zur Knochengesundheit“ .....	479
Tabelle 4-162: Ergebnisse für „Lebererkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	480
Tabelle 4-163: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Lebererkrankungen“ .....	483
Tabelle 4-164: Meta-Analyse für „schwere UE zu Lebererkrankungen“ .....	485
Tabelle 4-165: Ergebnisse für „Stoffwechselstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	486
Tabelle 4-166: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Stoffwechselstörungen“ .....	489

Tabelle 4-167: Ergebnisse für „vasomotorische Symptome“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	490
Tabelle 4-168: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu vasomotorischen Symptomen“ .....	493
Tabelle 4-169: Meta-Analyse für „schwere UE zu vasomotorischen Symptomen“ .....	495
Tabelle 4-170: Ergebnisse für „Stimmungsschwankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	496
Tabelle 4-171: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Stimmungsschwankungen“ .....	500
Tabelle 4-172: Meta-Analyse für „schwere UE zu Stimmungsschwankungen“ .....	502
Tabelle 4-173: Meta-Analyse für „schwerwiegende UE zu Stimmungsschwankungen“ .....	504
Tabelle 4-174: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	508
Tabelle 4-175: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die meta-analytische Zusammenfassung der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 .....	516
Tabelle 4-176: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen“ .....	525
Tabelle 4-177: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Opioide (Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“ .....	528
Tabelle 4-178: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Analgetika (Stufe 1 oder Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“ .....	533
Tabelle 4-179: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen“ .....	536
Tabelle 4-180: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – nicht-menstruelle Beckenschmerzen“ .....	544
Tabelle 4-181: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie“ .....	547
Tabelle 4-182: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen“ .....	555
Tabelle 4-183: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen“ .....	561
Tabelle 4-184: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie“ .....	566
Tabelle 4-185: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Domäne „Selbstbestimmung“: Responder-Analyse“ .....	569
Tabelle 4-186: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Domäne „emotionales Wohlbefinden“: Responder-Analyse“ .....	574
Tabelle 4-187: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesamtbewertung: Responder-Analyse“ .....	577

Tabelle 4-188: Subgruppenanalyse für das SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ .....	580
Tabelle 4-189: Subgruppenanalyse für das SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ .....	583
Tabelle 4-190: Subgruppenanalyse für den PT „Kopfschmerzen“ .....	588
Tabelle 4-191: Subgruppenanalyse für den PT „Akne“ .....	591
Tabelle 4-192: Subgruppenanalyse für „schwere UE (CTCAE $\geq$ 3)“ .....	594
Tabelle 4-193: Subgruppenanalyse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ .....	597
Tabelle 4-194: Subgruppenanalyse für „Knochengesundheit – Gesamtraten“ .....	602
Tabelle 4-195: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	606
Tabelle 4-196: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....	607
Tabelle 4-197: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	607
Tabelle 4-198: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	608
Tabelle 4-199: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	608
Tabelle 4-200: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	610
Tabelle 4-201: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	611
Tabelle 4-202: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	611
Tabelle 4-203: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	612
Tabelle 4-204: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	614
Tabelle 4-205: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	614
Tabelle 4-206: Ergebnissicherheit, Einstufung der Beleglage und Zielgrößenkategorie für patientenrelevante Endpunkte in SPIRIT 1, SPIRIT 2 und der IPD-Meta-Analyse .....	617
Tabelle 4-207: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Relugolix-Kombinationstherapie zur symptomatischen Behandlung der Endometriose .....	622
Tabelle 4-208: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....	637
Tabelle 4-209: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo <sup>®</sup> ) in EMBASE .....	648
Tabelle 4-210: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo <sup>®</sup> ) in MEDLINE .....	649
Tabelle 4-211: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo <sup>®</sup> ) in Cochrane .....	649
Tabelle 4-212: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo <sup>®</sup> ) in clinicaltrials.gov .....	651

Tabelle 4-213: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo <sup>®</sup> ) im <i>EU Clinical Trials Register</i> (EU-CTR).....	652
Tabelle 4-214: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo <sup>®</sup> ) mittels der <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i> (WHO ICTRP) .....	652
Tabelle 4-215. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken nach RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo <sup>®</sup> ) – Liste der ausgeschlossenen Studien.....	655
Tabelle 4-216 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPIRIT 1 .....	676
Tabelle 4-217 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPIRIT 2.....	696
Tabelle 4-218 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2.....	719

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	90
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen“ .....	128
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen um mindestens 2,8 Punkte (Einzelkomponente 1)“ .....	135
Abbildung 4-4: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Patientinnen mit einem Wert von $\leq 0,1$ Punkten auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen (Einzelkomponente 2)“ .....	138
Abbildung 4-5: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 .....	154
Abbildung 4-6: Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen“ .....	156
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen“ .....	167
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen um mindestens 2,1 Punkte (Einzelkomponente 1)“ ..	174
Abbildung 4-9: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Patientinnen mit einem Wert von $\leq 0,1$ Punkten auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen (Einzelkomponente 2)“ .....	177
Abbildung 4-10: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 .....	193
Abbildung 4-11: Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen“ .....	195
Abbildung 4-12: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes“ .....	203
Abbildung 4-13: Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 .....	209
Abbildung 4-14: Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes“ .....	211
Abbildung 4-15: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der Dyspareunie“ .....	219
Abbildung 4-16: Reduktion der Dyspareunie gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 .....	225
Abbildung 4-17: Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion der Dyspareunie“ .....	227
Abbildung 4-18: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Opioide (Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“ .....	235

Abbildung 4-19: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Analgetika (Stufe 1 oder Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“ .....	240
Abbildung 4-20: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen“ .....	247
Abbildung 4-21: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – nicht-menstruelle Beckenschmerzen“ .....	251
Abbildung 4-22: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie“ .....	255
Abbildung 4-23: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Beckenschmerzen“ .....	262
Abbildung 4-24: B&B-Skala – Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 .....	268
Abbildung 4-25: Meta-Analyse für den Endpunkt „B&B-Skala – Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	270
Abbildung 4-26: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen“ .....	276
Abbildung 4-27: B&B-Skala – Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 .....	282
Abbildung 4-28: Meta-Analyse für den Endpunkt „B&B-Skala – Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	284
Abbildung 4-29: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie“ .....	290
Abbildung 4-30: B&B-Skala – Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch Dyspareunie gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 .....	296
Abbildung 4-31: Meta-Analyse für den Endpunkt „B&B-Skala – Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch Dyspareunie gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	298
Abbildung 4-32: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: EQ-VAS-Score“ .....	306
Abbildung 4-33: EQ-VAS-Score – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 .....	309
Abbildung 4-34: Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-VAS-Score – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert“ .....	311
Abbildung 4-35: Meta-Analyse für den Endpunkt „Domäne „Schmerz“: Responder-Analyse“ .....	321
Abbildung 4-36: EHP-30: Schmerz – Reduktion gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 .....	325

Abbildung 4-37: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: Schmerz – Reduktion gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	327
Abbildung 4-38: Meta-Analyse für den Endpunkt „Domäne „Selbstbestimmung“: Responder-Analyse“ .....	333
Abbildung 4-39: EHP-30: Selbstbestimmung – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 .....	338
Abbildung 4-40: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: Selbstbestimmung – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	340
Abbildung 4-41: Meta-Analyse für den Endpunkt „Domäne „emotionales Wohlbefinden“: Responder-Analyse“ .....	346
Abbildung 4-42: EHP-30: emotionales Wohlbefinden – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 .....	351
Abbildung 4-43: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: emotionales Wohlbefinden – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	353
Abbildung 4-44: Meta-Analyse für den Endpunkt „Domäne „soziales Umfeld“: Responder-Analyse“ .....	359
Abbildung 4-45: EHP-30: soziales Umfeld – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 .....	364
Abbildung 4-46: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: soziales Umfeld – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	366
Abbildung 4-47: Meta-Analyse für den Endpunkt „Domäne „Selbstbild“: Responder-Analyse“ .....	372
Abbildung 4-48: EHP-30: Selbstbild – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 .....	377
Abbildung 4-49: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: Selbstbild – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	379
Abbildung 4-50: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesamtbewertung: Responder-Analyse“ .....	385
Abbildung 4-51: EHP-30: Gesamtbewertung – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 .....	389
Abbildung 4-52: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: Gesamtbewertung – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	391
Abbildung 4-53: Meta-Analyse für den Endpunkt „Modul „Berufstätigkeit“: Responder-Analyse“ .....	397
Abbildung 4-54: EHP-30: Modul „Berufstätigkeit“ – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 .....	401

Abbildung 4-55: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: Modul „Berufstätigkeit“ – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ .....	403
Abbildung 4-56: Meta-Analyse für den Endpunkt „UE, unabhängig vom Schweregrad“ ....	412
Abbildung 4-57: Meta-Analyse für „schwere UE (CTCAE $\geq$ 3)“ .....	414
Abbildung 4-58: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – PT „Zahnschmerzen“ .....	422
Abbildung 4-59: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – PT „Vitamin D erniedrigt“ .....	424
Abbildung 4-60: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ .....	426
Abbildung 4-61: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ .....	428
Abbildung 4-62: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – PT „Kopfschmerzen“ .....	430
Abbildung 4-63: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – PT „Libido vermindert“ .....	432
Abbildung 4-64: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – PT „Akne“ .....	434
Abbildung 4-65: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – SOC: „Gefäßerkrankungen“ .....	436
Abbildung 4-66: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – PT: „Hitzewallung“ .....	438
Abbildung 4-67: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse „UE, unabhängig vom Schweregrad“ .....	445
Abbildung 4-68: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse „schwere UE (CTCAE $\geq$ 3)“ .....	447
Abbildung 4-69: Meta-Analyse für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ .....	451
Abbildung 4-70: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse der „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ .....	456
Abbildung 4-71: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ ..	460
Abbildung 4-72: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zur Knochengesundheit“ .....	477
Abbildung 4-73: Meta-Analyse für „schwerwiegende UE zur Knochengesundheit“ .....	479
Abbildung 4-74: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Lebererkrankungen“ .....	483
Abbildung 4-75: Meta-Analyse für „schwere UE zu Lebererkrankungen“ .....	485
Abbildung 4-76: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Stoffwechselstörungen“ .....	489
Abbildung 4-77: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu vasomotorischen Symptomen“ .....	493

Abbildung 4-78: Meta-Analyse für „schwere UE zu vasomotorischen Symptomen“.....	495
Abbildung 4-79: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Stimmungsschwankungen“ .....	500
Abbildung 4-80: Meta-Analyse für „schwere UE zu Stimmungsschwankungen“ .....	502
Abbildung 4-81: Meta-Analyse für „schwerwiegende UE zu Stimmungsschwankungen“ ...	504
Abbildung 4-82: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen“ – Blutungsbedingte Schmerzen (gemessen anhand der NRS).....	527
Abbildung 4-83: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Opioide (Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“ – Region I .....	530
Abbildung 4-84: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Opioide (Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“ – Region II .....	532
Abbildung 4-85: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Analgetika (Stufe 1 oder Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“ – Region I.....	535
Abbildung 4-86: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen“ – BMI I.....	539
Abbildung 4-87: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen“ – Region II.....	541
Abbildung 4-88: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen“ – rASRM .....	543
Abbildung 4-89: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – nicht-menstruelle Beckenschmerzen“ – BMI I .....	546
Abbildung 4-90: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie“ – Blutungsbedingte Schmerzen (gemessen anhand der NRS) zu Baseline.....	550
Abbildung 4-91: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie“ – Nicht-menstruelle Beckenschmerzen (gemessen anhand der NRS) zu Baseline .....	552
Abbildung 4-92: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie“ – Patientinnen mit mindestens einem chirurgischen Eingriff/Prozedur zur Behandlung der Endometriose .....	554
Abbildung 4-93: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Beckenschmerzen“ – Region I.....	558
Abbildung 4-94: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Beckenschmerzen“ – Blutungsbedingte Schmerzen (gemessen anhand der NRS) zu Baseline.....	560
Abbildung 4-95: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen“ – Region II...	563

Abbildung 4-96: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen“ – Patientinnen mit vorheriger medikamentöser Therapie zur Behandlung der Endometriose .	565
Abbildung 4-97: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie“ – Blutungsbedingte Schmerzen (gemessen anhand der NRS) zu Baseline.....	568
Abbildung 4-98: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Domäne „Selbstbestimmung“: Responder-Analyse“ – Region I.....	571
Abbildung 4-99: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Domäne „Selbstbestimmung“: Responder-Analyse“ – Region II .....	573
Abbildung 4-100: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Domäne „emotionales Wohlbefinden“: Responder-Analyse“ – BMI I.....	576
Abbildung 4-101: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesamtbewertung: Responder-Analyse“ – Alter I .....	579
Abbildung 4-102: Subgruppenanalyse für das SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ – Region II .....	582
Abbildung 4-103: Subgruppenanalyse für das SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ – BMI II.....	585
Abbildung 4-104: Subgruppenanalyse für das SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ – Nierenfunktion .....	587
Abbildung 4-105: Subgruppenanalyse für den PT „Kopfschmerzen“ – Nierenfunktion.....	590
Abbildung 4-106: Subgruppenanalyse für den PT „Akne“ – Alter I.....	593
Abbildung 4-107: Subgruppenanalyse für „schwere UE (CTCAE $\geq 3$ )“ – Alter I.....	596
Abbildung 4-108: Subgruppenanalyse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“– Ethnie..	599
Abbildung 4-109: Subgruppenanalyse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“– Blutungsbedingte Schmerzen (gemessen anhand der NRS) zu Baseline.....	601
Abbildung 4-110: Subgruppenanalyse für „Knochengesundheit – Gesamtraten“– Nicht-menstruelle Beckenschmerzen (gemessen anhand der NRS) zu Baseline .....	604
Abbildung 4-111 (Anhang): Patientenfluss der Studie SPIRIT 1 gemäß CONSORT.....	716
Abbildung 4-112 (Anhang): Patientenfluss der Studie SPIRIT 2 gemäß CONSORT.....	717

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BMI	Body-Mass-Index
BPD	<i>Bleeding and Pelvic Discomfort</i>
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSMB	<i>Data and Safety Monitoring Board</i>
E2	Estradiol
EG	Europäische Gemeinschaft
EOT	<i>End Of Treatment</i>
EQ-5D-5L	EuroQol-5-Dimensions-5-Level-Fragebogen
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICF	<i>Informed Consent Form</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IPD	<i>Individual Patient Data</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention To Treat</i>
IVRS/IWRS	<i>Interactive Voice/Web Recognition Service</i>
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
mITT	<i>Modified Intention To Treat</i>
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NETA	Norethisteronacetat
NRS	<i>Numerical Rating Scale,</i>

	numerische Rating-Skala
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatikum
OR	<i>Odds Ratio</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
QoL	<i>Quality of Life</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i> , randomisiert kontrollierte Studie
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	<i>Summary of Product Characteristic</i> , Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

##### **Fragestellung**

In diesem Nutzendossier wird das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) bei der symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose [1], beschrieben. 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 [2]. Mit der Zulassungserweiterung, die am 30.10.2023 von der Europäischen Kommission erteilt wurde, steht mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) nun auch Patientinnen mit symptomatischer Endometriose eine wirksame und langfristige Therapieoption zur Verfügung [3]. Die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) wird angewendet zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose [1]. Mit der Zulassung ist der medizinische Nutzen bereits belegt. Die Fragestellung für dieses Dossier lautet daher:

*Welchen Zusatznutzen hat die Relugolix-Kombinationstherapie bei der symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)?*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine **patientenindividuelle Therapie** aus Sicht von Gedeon Richter die angezeigte zweckmäßige Vergleichstherapie (vgl. hierzu Modul 3 B, Abschnitt 3.1.2). Dabei können im Rahmen der patientenindividuellen Therapie Endometriosebedingte Symptome, hierzu zählt vor allem das Leitsymptom Schmerz, sowohl durch eine medikamentöse Therapie mit Analgetika oder Hormonen als auch durch operative Eingriffe behandelt werden.

Daher ergibt sich nach Auffassung von Gedeon Richter die folgende zVT für die Relugolix-Kombinationstherapie im hier relevanten 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*

Dabei vertritt Gedeon Richter die Position, dass eine Single-Komparator-Studie geeignet ist, um einen Zusatznutzen für eine entsprechende Teilpopulation abzuleiten. Daher werden im hier vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens auch Studien herangezogen, deren Komparator nur einer der genannten Therapieoptionen der patientenindividuellen Therapie entspricht.

Aus Sicht von Gedeon Richter kommen dabei, im Rahmen der aufgeführten patientenindividuellen Therapie für die in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 eingeschlossenen Patientinnen nur Analgetika gemäß WHO-Stufenschema (Stufe 1 und 2) als geeignete patientenindividuelle Therapie für diese spezifische Patientenpopulation infrage (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1). Dies wird nachfolgend erläutert.

So war ein wichtiges Einschlusskriterium der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2, dass bei den Patientinnen keine invasiven Verfahren zur Behandlung der Endometriose innerhalb des gesamten Studienzeitraums geplant waren. Zusätzlich bestätigten die Patientinnen im Rahmen dieses Einschlusskriteriums, dass sie während dieses Zeitraums auch keine invasiven Eingriffe zur Behandlung der Endometriose wünschten. Somit waren die eingeschlossenen Patientinnen mindestens zum Zeitpunkt der Studie nicht für invasive Behandlungsoptionen geeignet bzw. die Patientinnen hatten für sich die Entscheidung getroffen, dass sie (mindestens für den Zeitraum der Studie) einen medikamentösen Therapieansatz gegenüber einer invasiven Behandlungsoption bevorzugen. Darüber hinaus wurde bei einem Großteil der Patientinnen (82,1 %) bereits solch ein operatives Therapieverfahren durchgeführt (vgl. Tabelle 4-20). Trotz des bereits erfolgten Therapieversuches wiesen die Patientinnen in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 weiterhin bzw. erneut moderate bis starke Endometriose-bedingte Schmerzen auf (vgl. Tabelle 4-19). Somit kommen die invasiven Behandlungsoptionen nicht für die in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 eingeschlossenen Patientinnen als zVT im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie infrage.

Gleichermaßen stellen auch die GnRH-Rezeptoragonisten aufgrund ihres sehr ausgeprägten Nebenwirkungsprofils keine geeignete Therapieoption für die Patientinnen in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 dar. Der durch die Einnahme der GnRH-Rezeptoragonisten induzierte Hypoestrogenismus resultiert in ausgeprägten Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, Scheidentrockenheit, Schlafstörungen und Osteopenie mit einem Knochendichteverlust von durchschnittlich 1 % pro Monat [4-6]. Weiterhin besteht unter Einnahme von GnRH-Rezeptoragonisten ein erhöhtes Risiko für Depressionen, die schwerwiegend sein können [6]. Aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils sind die GnRH-Rezeptoragonisten lediglich für eine Behandlungsdauer von 6 Monaten zugelassen, die Anwendung sollte dabei gründlich abgewogen werden. Außerdem wird bei der Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten generell der Einsatz einer Add-Back-Therapie empfohlen, um die auftretenden Nebenwirkungen durch den Estrogenmangel zumindest abmildern zu können [7, 8].

Zusammenfassend ist somit im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für die eingeschlossenen Patientinnen nur der Einsatz von Analgetika als zVT geeignet. Dabei wurde diese zVT in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 adäquat umgesetzt.

So war die Einnahme von Analgetika gemäß der ersten und zweiten Stufe des WHO-Stufenschemas sowohl während der Run-In-Phase als auch während der gesamten Behandlungsphase bei Bedarf erlaubt. Konnte unter der Behandlung mit Analgetika der Stufe 1 keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt werden, erhielten die Patientinnen (unabhängig vom Zeitpunkt der nächsten Visite) Analgetika entsprechend den Vorgaben der Stufe 2 des WHO-Stufenschemas zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen [9]. Bei Patientinnen, die bereits auf Opioide angewiesen waren, wurden den Patientinnen im Rahmen der Visite Opioide zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen, entsprechend der Stufe 2 des WHO-Stufenschemas verschrieben.

Die Einnahme der Schmerzmittel wurde in den Studien von den Patientinnen täglich im elektronischen Tagebuch unter Angabe der jeweiligen Indikation (Behandlung von Endometriose-bedingten Schmerzen) sowie unter Angabe der entsprechenden Dosis und Häufigkeit der Einnahme dokumentiert.

Somit entspricht das Studiendesign der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 mit der erlaubten Analgetika-Einnahme einer korrekten Umsetzung der Therapieoption „Analgetika gemäß WHO-Stufenschema (Stufe 1 und 2)“ im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie.

Der Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie wird dabei nachfolgend anhand patientenrelevanter Endpunkte, die in den beiden identisch designten, randomisierten kontrollierten Studien (*Randomized Controlled Trial*, RCT) SPIRIT 1 und SPIRIT 2 erhoben wurden, dargestellt.

### **Datenquellen**

Zur Bewertung des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose wurden die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 herangezogen. Diese Studien wurden gemäß den Vorgaben des G-BA über eine systematische, bibliographische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Cochrane-Datenbank sowie über eine Suche in den Studienregistern *ClinicalTrials.gov*, *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)* und *EU Clinical Trials Register (EU-CTR)* identifiziert. Bei den 24-wöchigen Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 handelt es sich um multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien. Nähere Angaben zum identischen Studiendesign finden sich in Anhang 4-E. Neben der Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien werden im hier vorliegenden Dossier die Ergebnisse der beiden Studien auch meta-analytisch zusammengefasst. Detaillierte Angaben zur Methodik der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien sind in Abschnitt 4.2.5.3 aufgeführt.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Die herangezogenen Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose, sind nachfolgend in Tabelle 4-1 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung der Relugolix-Kombinationstherapie

	Nr.	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1/A1	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Patientenpopulation nicht wie definiert (E1 nicht erfüllt).
Intervention	E2/A2	Relugolix-Kombinationstherapie (40 mg Relugolix, 1 mg E2 und 0,5 mg NETA); Anwendung gemäß SmPC [1]	Intervention nicht wie definiert (E2 nicht erfüllt).
Vergleichstherapie	E3/A3	Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Beschwerdebildes, der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde, der Vortherapien und der Präferenzen der Patientin unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgetika gemäß WHO-Stufenschema (Stufe 1 und 2)</li> <li>• Hormoneller Therapie mit GnRH-Rezeptoragonisten</li> <li>• Invasiven Behandlungsoptionen</li> </ul> Hinweis: Single-Komparator-Studien können geeignet sein, sofern diese gegen eine der hier genannten Therapieoptionen durchgeführt wurden.	Vergleichstherapie nicht wie definiert (E3 nicht erfüllt).
Endpunkte	E4/A4	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (E4 nicht erfüllt).
Studientyp	E5/A5	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (RCT)	Es handelt sich nicht um eine RCT (E5 nicht erfüllt).
Publikationstyp	E6/A6	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern (in Deutsch oder Englisch)	Keine Primärpublikation, kein Studienbericht, Review, Abstract, andere Sprache als Deutsch oder Englisch
Behandlungsdauer	E7/A7	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen

### Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die hier vorliegende Nutzenbewertung der Relugolix-Kombinationstherapie, welche zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose [10], angewendet wird, beruht auf den beiden 24-wöchigen Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sowie deren meta-analytischen Zusammenfassung.

Bei SPIRIT 1 und SPIRIT 2 handelt es sich um identisch designte, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studien im Parallelgruppen-Design. Beide Studien entsprechen gemäß § 5 Abs. 6 AM NutzenV der Evidenzstufe Ib und besitzen daher den höchsten Evidenzgrad für randomisierte, klinische Studien [11].

Die Aussagekraft der Nachweise wurde anhand der Angaben zu den Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F beurteilt. Als Quellen wurden die Studienberichte von SPIRIT 1 und SPIRIT 2 herangezogen. Bei den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene auszugehen (Abschnitt 4.3.1, Anhang 4-F). Somit besitzen die beiden Studien sowie deren meta-analytische Zusammenfassung eine hohe Ergebnissicherheit [12]. Eine ausführliche Darstellung zur Patientenrelevanz sowie der Validität der erhobenen Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Zusätzlich zur Darstellung der Ergebnisse auf Ebene der Einzelstudien wurden diese auch in einer IPD-Meta-Analyse zusammengefasst. Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind aufgrund des identischen Studiendesigns und der vergleichbaren Patientenpopulation, für eine Zusammenfassung ihrer Ergebnisse mittels einer Meta-Analyse geeignet. Im Rahmen der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien wurden keine Hinweise auf eine bedeutsame Heterogenität festgestellt. Darüber hinaus zeigten sich in allen erhobenen Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gleichgerichtete Effekte. Somit entspricht die Meta-Analyse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 gemäß § 5 Abs. 6 AM NutzenV dem Evidenzgrad Ia [11] (siehe hierzu auch 4.2.5.3).

Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie basiert auf patientenrelevanten Endpunkten aus den Kategorien *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit* (Abschnitt 4.3.1.3). Die abschließende Bestimmung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie in Abschnitt 4.4 dieses Dossiers erfolgte unter Berücksichtigung der Validität der erhobenen patientenrelevanten Endpunkte, der Studienqualität und der Evidenzstufe.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie erfolgte anhand von patientenrelevanten Endpunkten aus den Kategorien *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit* (Abschnitt 4.3.1.3).

#### **Morbidität**

##### ***Endometriose-bedingte Schmerzen***

Leitsymptome der Endometriose sind krampfartige, sehr starke, wehenartige und langandauernde Regelschmerzen (Dysmenorrhoe) [13]. Während zu Beginn der Erkrankung die Schmerzen zunächst vor allem zyklisch auftreten, können diese bei ausbleibender Therapie chronifizieren, die Patientinnen leiden dann zunehmend unter nicht-menstruellen

Beckenschmerzen [14]. Außerdem sind die Patientinnen häufig auch von Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) betroffen [13, 14].

#### *Blutungsbedingte Schmerzen*

Wie die nachfolgend aufgeführten Ergebnisse der Responder-Analyse zu blutungsbedingten Schmerzen illustrieren, führt die Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie zu einer erheblichen Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen.

So zeigt die Meta-Analyse des Endpunktes „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen“ einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Das RR beträgt 2,607 (95 % KI: [2,222; 3,058],  $p < 0,0001$ ). Dabei spiegelt die meta-analytische Zusammenfassung dieses Endpunktes die Ergebnisse auf Ebene der Einzelstudien wider. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen für diesen Endpunkt bestätigen dieses Ergebnis.

#### *Nicht-menstruelle Beckenschmerzen*

Neben sehr starken Regelschmerzen leiden betroffene Patientinnen häufig auch unter nicht-menstruellen Beckenschmerzen [13]. Diese wurden in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 ebenfalls erfasst.

Die Meta-Analyse des Endpunktes „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen“ demonstriert einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 1,508 (95 % KI: [1,318; 1,725],  $p < 0,0001$ ). Auch hier spiegelt die meta-analytische Zusammenfassung dieses Endpunktes die Ergebnisse auf Ebene der Einzelstudien wider. Gleichermaßen bestätigen alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen für diesen Endpunkt dieses Ergebnis.

#### *Gesamt-Beckenschmerz*

Zusätzlich wurde in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 auch der Gesamt-Beckenschmerz der Patientinnen ermittelt. Dieser war definiert als der Mittelwert der NRS-Werte für die Tage mit und ohne berichtete Blutung.

Auch hier zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Das RR beträgt dabei 1,398 (95 % KI: [1,246; 1,568],  $p < 0,0001$ ). Die meta-analytische Zusammenfassung dieses Endpunktes spiegelt die Ergebnisse auf Ebene der Einzelstudien wider.

#### *Dyspareunie*

Darüber hinaus wurde in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 unter der Relugolix-Kombinationstherapie eine spürbare Reduktion der Dyspareunie erreicht. Die Analyse des Endpunktes „Responder-Analyse: Reduktion der Dyspareunie“ ergab in der Meta-Analyse einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für die Relugolix-

Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 1,343 (95 % KI: [1,133; 1,591],  $p = 0,0006$ ).

### ***Reduktion des Analgetikabedarfs***

Die mit der Endometriose einhergehenden immer wiederkehrenden Schmerzen können die betroffenen Frauen massiv belasten und die Lebensqualität der Patientinnen deutlich einschränken [15, 16]. Zur Behandlung von Endometriose-bedingten Schmerzen sind die Patientinnen auf Analgetika angewiesen. Gemäß den Empfehlungen der WHO sollten zur Schmerzbehandlung zunächst Analgetika der ersten Stufe eingesetzt werden. Hierzu zählen beispielsweise NSAR wie Ibuprofen, aber auch Nichtopioid-Analgetika [9, 14]. Bei der Einnahme von NSAR können als Nebenwirkungen unter anderem Magenbeschwerden, Übelkeit und Kopfschmerzen auftreten [7]. 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 [14, 17]. Bei Opioiden besteht aber insbesondere bei längerer Anwendung zur Behandlung von chronischen Schmerzen das Risiko einer Abhängigkeit. Außerdem treten bei der Einnahme von Opioiden häufig Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung, Müdigkeit, Schwindel und Blutdruckschwankungen auf [7].

Die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Opioide (Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“ demonstriert einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 1,197 (95 % KI: [1,121; 1,279],  $p < 0,0001$ ). Dabei spiegelt die meta-analytische Zusammenfassung dieses Endpunktes die Ergebnisse auf Ebene der Einzelstudien wider.

Ebenfalls signifikant sind die Ergebnisse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Analgetika (Stufe 1 oder Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“. Die Meta-Analyse dieses Endpunktes zeigt einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo (RR [95 % KI]: 2,032 [1,702; 2,426],  $p < 0,0001$ ).

### ***Patient Global Impression of Change (PGIC)***

Wie bereits geschildert, berichten Patientinnen, die unter Endometriose leiden, von sehr starken Regelschmerzen, von nicht-menstruellen Beckenschmerzen, sowie von Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) [13, 14]. Bei der Behandlung von Patientinnen mit Endometriose stellt die Reduktion dieser Schmerzen somit ein essentielles Therapieziel dar [7]. In SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wurde der PGIC verwendet, um eine Beurteilung der Veränderung der Intensität der blutungsbedingten Schmerzen, der nicht-menstruellen Beckenschmerzen sowie der Dyspareunie im Behandlungsverlauf durch die Patientin selbst zu ermöglichen.

*PGIC – Blutungsbedingte Schmerzen*

Der PGIC wurde herangezogen, um die Veränderung der Intensität der blutungsbedingten Schmerzen durch Endometriose zu beurteilen. Wie auch auf Ebene der Einzelstudien zeigt die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen“ einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,954 [1,679; 2,273],  $p < 0,0001$ ).

*PGIC – Nicht-menstruelle Beckenschmerzen*

Gleiche Effekte zeigen sich auch hinsichtlich der Veränderung der Intensität der nicht-menstruellen Beckenschmerzen. Die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Responder-Analyse: PGIC – nicht-menstruelle Beckenschmerzen“ zeigt einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,567 [1,367; 1,796],  $p < 0,0001$ ).

*PGIC – Dyspareunie*

Weiterhin ergab die Meta-Analyse des Endpunktes „Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie“ einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 1,878 (95 % KI: [1,539; 2,290],  $p < 0,0001$ ).

***B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Endometriose-bedingte Schmerzen***

Eine symptomatische Endometriose stellt für die Patientinnen eine große Belastung dar. Die Endometriose kann dann zu deutlich spürbaren Einschränkungen in allen Lebensbereichen der betroffenen Frauen führen [15]. So wirken sich die Endometriose-assoziierten Beschwerden negativ auf den gesamten Alltag der betroffenen Patientinnen, deren berufliche Entwicklung sowie Partnerschaft und Sexualität aus [15]. Die von Biberoglu und Behrman erarbeitete Skala (B&B-Skala) [18] wurde für die Indikation Endometriose entwickelt und stellt ein etabliertes Erhebungsinstrument zur Beurteilung der funktionellen Beeinträchtigung durch Endometriose-bedingte Schmerzen dar [19]. Mittels dieser Skala beurteilten die Patientinnen in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 ihre funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen, durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen sowie durch die Dyspareunie.

*Funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen*

Wie die Auswertung der Ergebnisse der B&B-Skala zur funktionellen Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen illustriert, erreichen die Patientinnen unter der Relugolix-Kombinationstherapie eine spürbare Besserung hinsichtlich dieses Aspektes. Die Meta-Analyse dieses Endpunktes demonstriert einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 1,940 (95 % KI: [1,717; 2,193],  $p < 0,0001$ ).

### *Funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen*

Weiterhin ergab die Meta-Analyse des Endpunktes „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen“ einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 1,254 (95 % KI: [1,126; 1,396],  $p < 0,0001$ ).

### *Funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie*

Gleiche Effekte zeigen sich auch hinsichtlich der funktionellen Beeinträchtigung durch die Dyspareunie. Die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie“ zeigt einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,218 [1,042; 1,423],  $p < 0,0001$ ).

### **EQ-VAS**

Der EQ-VAS-Score stellt ein etabliertes Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustandes dar [20] und wurde in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 herangezogen, um den Gesundheitszustand der Patientinnen zu erfassen.

Die Meta-Analyse des Endpunktes „Responder-Analyse: EQ-VAS-Score“ zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 1,379 (95 % KI: [1,181; 1,611],  $p < 0,0001$ ).

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Der Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie in der Endpunktkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde anhand des validierten, krankheitsspezifischen EHP-30-Fragebogens in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 untersucht.

### ***EHP-30-Fragebogen***

Die durch die Endometriose verursachten Symptome, insbesondere die immer wiederkehrenden Schmerzen, können die betroffenen Frauen massiv belasten und die Lebensqualität der Patientinnen deutlich einschränken [15, 16]. 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 [15]. Der EHP-30-Fragebogen umfasst Fragen zur Einstufung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die wiederum den fünf verschiedenen Domänen „Schmerz“, „Selbstbestimmung“, „emotionales Wohlbefinden“, „soziales Umfeld“ und „Selbstbild“ zuzuordnen sind [21-25]. Zusätzlich wurde das ergänzende Modul „Berufstätigkeit“ des EHP-30-Fragebogens eingesetzt [21].

### ***EHP-30-Fragebogen: Domäne „Schmerz“***

Das Hauptsymptom der Endometriose stellen starke Schmerzen dar, viele Patientinnen leiden unter einer chronischen Schmerzbelastung [14]. Um die Einschränkungen der Patientinnen

durch die Endometriose-bedingten Schmerzen erfassen zu können, wurde die Domäne „Schmerz“ des EHP-30-Fragebogens herangezogen.

Die Meta-Analyse des Endpunktes „Domäne „Schmerz“: Responder-Analyse“ demonstriert einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 1,544 (95 % KI: [1,343; 1,777],  $p < 0,0001$ ).

*EHP-30-Fragebogen: Domäne „Selbstbestimmung“*

Endometriose ist eine Erkrankung, die viele wichtige Lebensbereiche betreffen kann, oftmals wird der Alltag der Patientinnen stark durch die Beschwerden geprägt, die Patientinnen fühlen sich entsprechend stark in ihrer Selbstbestimmung eingeschränkt.

Der Einfluss der Relugolix-Kombinationstherapie auf die von den Patientinnen wahrgenommene Selbstbestimmung wurde mittels der Domäne „Selbstbestimmung“ des EHP-30-Fragebogens erfasst. Die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Domäne „Selbstbestimmung“: Responder-Analyse“ ergab einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 1,431 (95 % KI: [1,265; 1,620],  $p < 0,0001$ ).

*EHP-30-Fragebogen: Domäne „emotionales Wohlbefinden“*

Die mit der Endometriose häufig einhergehenden Beschwerden wie starke Schmerzen, insbesondere aber auch die chronische Schmerzbelastung, stellen für die betroffenen Frauen eine große emotionale Belastung dar [26].

Mittels der Domäne „emotionales Wohlbefinden“ wurde der Einfluss der Relugolix-Kombinationstherapie auf die emotionale Belastung durch die Endometriose-bedingten Symptome der Patientinnen erfasst. Dabei ergab die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Domäne „emotionales Wohlbefinden“: Responder-Analyse“ einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 1,399 (95 % KI: [1,199; 1,634],  $p < 0,0001$ ).

*EHP-30-Fragebogen: Domäne „soziales Umfeld“*

Endometriose ist eine Erkrankung, die viele wichtige Lebensbereiche betreffen kann – so auch die Interaktion der Patientinnen mit Partnern, Familie und Freunden [7]. Oftmals haben die Patientinnen das Gefühl, dass ihr soziales Umfeld die Erkrankung und die damit einhergehenden Belastungen nur schwer nachvollziehen können [7].

Mittels der Domäne „soziales Umfeld“ des EHP-30-Fragebogens wurde daher der Einfluss der Relugolix-Kombinationstherapie auf diesen Aspekt in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 erfasst. Dabei ergab die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Domäne „soziales Umfeld“: Responder-Analyse“ einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,408 [1,210; 1,638],  $p < 0,0001$ ).

*EHP-30-Fragebogen: Domäne „Selbstbild“*

Die Endometriose kann auch zu einer deutlichen Beeinträchtigung des Selbstbildes der betroffenen Patientinnen führen [27]. Dies wurde mittels der Domäne „Selbstbild“ des EHP-30-Fragebogens erfasst. Hierbei demonstriert die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Domäne „Selbstbild“: Responder-Analyse“ einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,376 [1,176; 1,609],  $p < 0,0001$ ).

*EHP-30-Fragebogen: Gesamtbewertung*

Wie auch in einzelnen Domänen des EHP-30-Fragebogens zur gesundheitspezifischen Lebensqualität demonstriert die Gesamtbewertung die spürbare Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Patientinnen unter der Relugolix-Kombinationstherapie. Für die Gesamtbewertung des EHP-30-Fragebogens ergab sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,426 [1,248; 1,630],  $p < 0,0001$ ).

*EHP-30-Fragebogen: Modul „Berufstätigkeit“*

Die immer wiederkehrenden Schmerzen und weitere mit der Endometriose-assoziierten Symptome können zu deutlichen Einschränkungen im Berufsleben der betroffenen Patientinnen führen [7]. Diese wurden mittels des ergänzenden Moduls „Berufstätigkeit“ des EHP-30-Fragebogens erfasst. Hierbei demonstriert die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Modul „Berufstätigkeit“: Responder-Analyse“ einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,455 [1,265; 1,672],  $p < 0,0001$ ).

**Sicherheit**

Der Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo wurde in der Endpunktkategorie „Sicherheit“ im Rahmen einer vollständigen Sicherheitserhebung anhand der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE), schwerer UE, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), vorzeitiger Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie anhand der UE von besonderem Interesse untersucht.

*Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse*

Die Gesamtraten für UE sowie für schwere UE sind zwischen der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo vergleichbar. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Die Inzidenz von SUE war insgesamt sehr gering, dabei ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. So trat unter der Relugolix-Kombinationstherapie lediglich bei 2,9 % und unter Placebo bei 2,2 % der Patientinnen ein SUE auf.

### ***Therapieabbrüche aufgrund von UE***

Bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Unter der Relugolix-Kombinationstherapie brachen 4,5 % der Patientinnen die Behandlung ab. In der Placebogruppe trifft dies für 2,9 % der Patientinnen zu.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

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

Während eine Endometriose bei vielen Frauen symptomfrei verläuft, liegt bei symptomatischen Patientinnen oftmals ein sehr komplexes, ausgeprägtes und patientenindividuell sehr unterschiedliches Beschwerdebild vor [8]. Eine symptomatische Endometriose stellt für die Patientinnen eine große Belastung dar. Die Endometriose kann dann zu deutlich spürbaren Einschränkungen in allen Lebensbereichen der betroffenen Frauen führen [15]. Dabei begleitet diese chronisch-inflammatorische Erkrankung betroffene Frauen meist über ihre gesamte reproduktionsfähige Lebensphase [7].

Leitsymptome der Endometriose sind krampfartige, oftmals unerträgliche und langandauernde Regelschmerzen (Dysmenorrhoe), sowie chronische zyklische aber auch azyklische Unterbauchschmerzen [13]. 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 [13]. Darüber hinaus berichten Patientinnen von Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) sowie je nach Lokalisation der Endometrioseherde auch von weiteren Beschwerden [13, 28]. Die durch die Endometriose verursachten Symptome, insbesondere die immer wiederkehrenden Schmerzen, können die betroffenen Frauen massiv belasten und die Lebensqualität der Patientinnen deutlich einschränken [15, 16]. 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 [15].

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 [29, 30]. So spricht circa ein Drittel der Patientinnen nicht auf eine Therapie mit Gestagenen an [30, 31].

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.

Die hier dargestellten Studien SPIRIT 1, SPIRIT 2 sowie deren IPD-Meta-Analyse demonstrieren, dass die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) eine effektive, sehr gut verträgliche, medikamentöse Therapieoption „zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose“ darstellt [1]. Die Behandlung mit Ryeqo<sup>®</sup>, die langfristig angewandt werden kann, führt zu einer deutlichen Reduktion Endometriose-bedingter Schmerzen, dies zeigt sich in einer spürbaren Linderung blutungsbedingter Schmerzen, nicht-menstrueller Beckenschmerzen und der Dyspareunie. Dies spiegelt sich darüber hinaus auch in einer beträchtlichen Verbesserung der Lebensqualität, gemessen anhand des krankheitsspezifischen EHP-30-Fragebogens, der betroffenen Patientinnen wider. Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte aus den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind nachfolgend zusammenfassend in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Relugolix-Kombinationstherapie zur symptomatischen Behandlung der Endometriose

Endpunktkategorie Bezeichnung des Endpunktes	Effektschätzer der IPD-Meta-Analyse	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahr- scheinlichkeit
<b>Morbidität</b>			
<b>Schmerzen (gemessen anhand der numerischen Rating-Skala (NRS))</b>			
<b>Blutungsbedingte Schmerzen</b>			
Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen	RR: 2,607 [2,222; 3,058] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
<b>Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen</b>			
Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen	RR: 1,508 [1,318; 1,725] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<b>Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes</b>			
Responder-Analyse: Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes	RR: 1,398 [1,246; 1,568] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie Bezeichnung des Endpunktes	Effektschätzer der IPD-Meta-Analyse	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahr- scheinlichkeit
<b>Reduktion der Dyspareunie</b>			
Responder-Analyse: Reduktion der Dyspareunie	RR: 1,343 [1,133; 1,591] p-Wert: 0,0006	gering	Beleg
<b>Reduktion des Analgetikabedarfs</b>			
Responder-Analyse: Patientinnen ohne Opioidbedarf	RR: 1,197 [1,121; 1,279] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
Responder-Analyse: Patientinnen ohne Analgetikabedarf	RR: 2,032 [1,702; 2,426] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
<b>Patient Global Impression of Change (PGIC)</b>			
<b>Blutungsbedingte Schmerzen</b>			
Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen	RR: 1,954 [1,679; 2,273] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
<b>Nicht-menstruelle Beckenschmerzen</b>			
Responder-Analyse: PGIC – nicht-menstruelle Beckenschmerzen	RR: 1,567 [1,367; 1,796] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
<b>Dyspareunie</b>			
Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie	RR: 1,878 [1,539; 2,290] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<b>B&amp;B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Endometriose-bedingte Schmerzen</b>			
<b>Funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen</b>			
Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen	RR: 1,940 [1,717; 2,193] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
<b>Funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen</b>			
Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen	RR: 1,254 [1,126; 1,396] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<b>Funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie</b>			
Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie	RR: 1,218 [1,042; 1,423] p-Wert: < 0,0001	gering	Beleg
<b>EQ-5D-5L VAS</b>			
Responder-Analyse: EQ-VAS-Score	RR: 1,379 [1,181; 1,611] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie Bezeichnung des Endpunktes	Effektschätzer der IPD-Meta-Analyse	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahr- scheinlichkeit
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<b>Endometriosis-Health-Profile-(EHP-30-)Fragebogen</b>			
<b>EHP-30-Fragebogen: Domäne „Schmerz“</b>			
Domäne „Schmerz“: Responder-Analyse	RR: 1,544 [1,343; 1,777] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
<b>EHP-30-Fragebogen: Domäne „Selbstbestimmung“</b>			
Domäne „Selbstbestimmung“: Responder-Analyse	RR: 1,431 [1,265; 1,620] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<b>EHP-30-Fragebogen: Domäne „emotionales Wohlbefinden“</b>			
Domäne „emotionales Wohlbefinden“: Responder-Analyse	RR: 1,399 [1,199; 1,634] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<b>EHP-30-Fragebogen: Domäne „soziales Umfeld“</b>			
Domäne „soziales Umfeld“: Responder-Analyse	RR: 1,408 [1,210; 1,638] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<b>EHP-30-Fragebogen: Domäne „Selbstbild“</b>			
Domäne „Selbstbild“: Responder-Analyse	RR: 1,376 [1,176; 1,609] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<b>EHP-30-Fragebogen: Gesamtbewertung</b>			
Gesamtbewertung: Responder-Analyse	RR: 1,426 [1,248; 1,630] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<b>EHP-30-Fragebogen: Modul „Berufstätigkeit“</b>			
Modul „Berufstätigkeit“: Responder-Analyse	RR: 1,455 [1,265; 1,672] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<b>Sicherheit</b>			
<b>Gesamtraten</b>			
UE	RR: 1,076 [0,992; 1,168] p-Wert: 0,0783	Zusatznutzen/ Schadens- potenzial nicht belegt	-
Schwere UE	RR: 1,257 [0,699; 2,262] p-Wert: 0,4437	Zusatznutzen/ Schadens- potenzial nicht belegt	-
Schwerwiegende UE	RR: 1,326 [0,564; 3,116] p-Wert: 0,5165	Zusatznutzen/ Schadens- potenzial nicht belegt	-

Endpunktkategorie Bezeichnung des Endpunktes	Effektschätzer der IPD-Meta-Analyse	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahr- scheinlichkeit
Therapieabbrüche aufgrund von UE	RR: 1,574 [0,775; 3,197] p-Wert: 0,2061	Zusatznutzen/ Schadens- potenzial nicht belegt	-
EQ-5D-5L: EuroQol-5-Dimensions-5-Level-Fragebogen; NRS: Numerische Rating-Skala; UE: Unerwünschtes Ereignis; EHP-30-Fragebogen: Endometriosis-Health-Profile-(EHP-30-)Fragebogen; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala ( <i>Visual Analogue Scale</i> )			

Insgesamt ergibt sich unter Berücksichtigung aller in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 erfassten Endpunkte sowie deren meta-analytischen Zusammenfassung ein erheblicher Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>). Der Zusatznutzen basiert auf Vorteilen in den Endpunktkategorien *Morbidität* und *gesundheitsbezogene Lebensqualität* bei einem gleichzeitig sehr guten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Die Studienergebnisse von SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind dabei auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. So wurden 64 % der eingeschlossenen Patientinnen in Studienzentren in Europa und weitere 21,5 % der Patientinnen in Nordamerika behandelt.

In der Zusammenschau aller Endpunkte demonstriert die IPD-Meta-Analyse, dass unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT „Analgetika gemäß WHO-Stufenschema (Stufe 1 und 2)“ erreicht wird. Dies zeigt sich in einer spürbaren Reduktion der Endometriosebedingten Symptome, insbesondere der durch die Endometriose verursachten Schmerzen, und damit einhergehend einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen. In der Gesamtabwägung zeigt sich unter der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) somit eine weitgehende und langfristige Freiheit von schwerwiegenden bzw. schweren Symptomen gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV [32].

Unter Berücksichtigung des sehr guten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils liegt daher für die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose, ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** vor.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

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<sup>®</sup>) durch die Europäische Kommission erfolgte am 16.07.2021 zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter [2]. Mit der Zulassungserweiterung, die am 30.10.2023 von der Europäischen Kommission erteilt wurde, steht mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) nun auch Patientinnen mit symptomatischer Endometriose eine wirksame und langfristige Therapieoption zur Verfügung [3]. Die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) wird zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose [10], angewandt. Mit der Zulassung ist der medizinische Nutzen bereits belegt. Die Fragestellung für dieses Dossier lautet daher:

*Welchen Zusatznutzen hat die Relugolix-Kombinationstherapie bei der symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)?*

Die einzelnen Komponenten der hier aufgeführten Fragestellung werden im Folgenden erläutert:

### **Patientenpopulation**

Gemäß Anwendungsgebiet umfasst die Patientenpopulation der Relugolix-Kombinationstherapie erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde [1].

### **Intervention**

Die zu untersuchende Intervention stellt die Relugolix-Kombinationstherapie, bestehend aus dem GnRH-Rezeptorantagonist Relugolix (40 mg) zusammen mit Estradiol (E2, 1 mg) und Norethisteronacetat (NETA, 0,5 mg), dar. Die Relugolix-Kombinationstherapie wird einmal täglich oral eingenommen [1].

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)**

Im Anwendungsgebiet der „symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose“ ist aus Sicht von Gedeon Richter die angezeigte zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie (vgl. hierzu Modul 3 B, Abschnitt 3.1.2). Dabei können im Rahmen der patientenindividuellen Therapie Endometriose-bedingte Symptome, hierzu zählt vor allem das Leitsymptom Schmerz, sowohl durch eine medikamentöse Therapie mit Analgetika oder Hormonen als auch durch operative Eingriffe behandelt werden.

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*

Dabei kann nach Einschätzung von Gedeon Richter auch eine Single-Komparator-Studie geeignet sein, um im Rahmen der Nutzenbewertung Aussagen zu einer Teilpopulation abzuleiten.

## Patientenrelevante Endpunkte

Zur Beurteilung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit herangezogen.

## Studiendesign

Zur Nutzenbewertung der Relugolix-Kombinationstherapie soll die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden. Da randomisierte kontrollierte Studien (*Randomized Controlled Trials*, RCT) generell die bestmögliche Ergebnissicherheit für die Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens eines Arzneimittels liefern, werden ausschließlich RCT für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung der Relugolix-Kombinationstherapie

	Nr.	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1/A1	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	Patientenpopulation nicht wie definiert (E1 nicht erfüllt).
Intervention	E2/A2	Relugolix-Kombinationstherapie (40 mg Relugolix, 1 mg E2 und 0,5 mg NETA); Anwendung gemäß SmPC [1]	Intervention nicht wie definiert (E2 nicht erfüllt).
Vergleichstherapie	E3/A3	Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Beschwerdebildes, der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde, der Vortherapien und der Präferenzen der Patientin unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgetika gemäß WHO-Stufenschema (Stufe 1 und 2)</li> <li>• Hormoneller Therapie mit GnRH-Rezeptoragonisten</li> <li>• Invasiven Behandlungsoptionen</li> </ul> Hinweis: Single-Komparator-Studien können geeignet sein, sofern diese gegen eine der hier genannten Therapieoptionen durchgeführt wurden.	Vergleichstherapie nicht wie definiert (E3 nicht erfüllt).
Endpunkte	E4/A4	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (E4 nicht erfüllt).
Studientyp	E5/A5	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (RCT)	Es handelt sich nicht um eine RCT (E5 nicht erfüllt).
Publikationstyp	E6/A6	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern (in Deutsch oder Englisch)	Keine Primärpublikation, kein Studienbericht, Review, Abstract, andere Sprache als Deutsch oder Englisch
Behandlungsdauer	E7/A7	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen

### Begründung für die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien

#### *Patientenpopulation E1/A1*

Gemäß der Fachinformation sollen im hier vorliegenden Dossier nur Studien herangezogen werden, deren Patientenpopulation dem Anwendungsgebiet der Relugolix-Kombinationstherapie entspricht [1].

*Intervention E2/A2*

Die Verabreichung und Dosierung der Relugolix-Kombinationstherapie muss in den einzuschließenden Studien den Angaben der Fachinformation entsprechen [1].

*Vergleichstherapie E3/A3*

Der Komparator muss in den einzuschließenden Studien der in Modul 3 B (Abschnitt 3.1.1) benannten zVT entsprechen. Dabei sollen auch Single-Komparator-Studien eingeschlossen werden, sofern der eingesetzte Komparator einer der hier aufgeführten einzelnen Therapieoptionen entspricht.

*Endpunkte E4/A4*

Im hier vorliegenden Dossier sollen nur Studien berücksichtigt werden, in deren Rahmen mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit erfasst wurde.

*Studientype E5/A5*

Die Nutzenbewertung soll auf Basis der bestverfügbaren klinischen Evidenz erfolgen. Daher sollen, falls möglich, ausschließlich RCT zur Bewertung des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie berücksichtigt werden.

*Publikationstyp E6/A6*

Die Publikation muss die Kriterien des CONSORT-Statements mehrheitlich erfüllen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen (siehe Anforderungen der Verfo).

*Behandlungsdauer E7/A7*

Da es sich in der hier vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung handelt, werden nur Studien mit einer Behandlungsphase von mindestens 24 Wochen zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

**4.2.3 Informationsbeschaffung**

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Um alle relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren,

wurde am 08.10.2023 eine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt. Hierfür wurde eine Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Für MEDLINE und EMBASE wurde zur Selektion von RCT der validierte Wong-Filter verwendet [33].

Die Suchstrategie wurde jeweils an die durchsuchte Datenbank angepasst und entsprechend in Anhang 4-A dokumentiert, ausgeschlossenen Treffer wurden in Anhang 4-C abgelegt.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)) und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) erfolgte am 08.10.2023. Für die Suche wurde der Wirkstoffname sowie entsprechende Synonyme verwendet, dabei wurde die Suchstrategie an das jeweilige Studienregister angepasst und in Anhang 4-B dokumentiert. Eine Übersicht der ausgeschlossenen Studien findet sich in Anhang 4-D.

Im Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie im Arzneimittel-Informationssystem AMIce (ehemals AMIS) wurde nach ergänzenden Einträgen und Ergebnisberichten zu bereits zuvor identifizierten Studien gesucht. Für die Suche im Clinical Data Suchportal der EMA wurde das Schlagwort „SPIRIT“ verwendet, um eventuell weitere Einträge zu den zuvor identifizierten Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 zu finden. Für die Suche im Arzneimittel-Informationssystem AMIce wurde der Wirkstoffname und entsprechende Synonyme verwendet. Die Suche innerhalb des Clinical Data Suchportals der EMA und im Arzneimittel-Informationssystem AMIce wurde am 08.10.2023 durchgeführt.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Am 08.10.2023 wurde auf der Webseite des G-BA eine Suche nach RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie durchgeführt, um Einträge zu Studien zu finden, die bereits anderweitig identifiziert wurden. Dafür wurde über die Suchmaske der Webseite des G-BA mit den Schlagwörtern „Relugolix“ und „Ryeqo“ gesucht. Zusätzlich wurde nach dem Schlagwort „SPIRIT“ gesucht, um eventuell weitere Einträge zu den zuvor identifizierten Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 zu finden.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die Selektion relevanter Studien, die im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern identifiziert wurden, erfolgte in mehreren Schritten. Nach Entfernung der Dubletten wurden die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) angewendet, um relevante Treffer zu identifizieren. Hierfür wurden zunächst die Titel und Abstracts der Treffer gesichtet und eindeutig nicht relevante Treffer direkt ausgeschlossen. Bei unklarer Relevanz der verbliebenen Treffer wurden zusätzlich die Volltexte herangezogen. Die hier beschriebenen Schritte zur Selektion der relevanten Treffer

wurden unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Bei einer abweichenden Beurteilung bezüglich der Relevanz eines Treffers wurden diese diskutiert, bis ein Konsens erreicht werden konnte. Bei Uneinigkeit wurde eine dritte Person in die Diskussion einbezogen. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D aufgeführt.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Es wird im Folgenden nicht von der oben genannten Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotentials abgewichen. Die Einschätzung des Verzerrungspotentials erfolgt dabei sowohl auf Studienebene als auch separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt.

### **Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

Zur Einstufung des Verzerrungspotentials als „niedrig“ oder „hoch“ auf Studienebene wurden jeweils die Angaben aus dem Studienprotokoll und dem Studienbericht herangezogen und dabei folgenden Aspekte beurteilt:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin sowie der behandelten Ärztin / des behandelnden Arztes
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich ist. Dagegen ist von einer relevanten Verzerrung auszugehen, wenn sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Aussage ändern würden.

### **Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**

Auf Endpunktebene wurden zur Einstufung des Verzerrungspotentials als „niedrig“ oder „hoch“ jeweils die folgenden Aspekte beurteilt:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene soll als niedrig eingestuft werden, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden. Eine relevante Verzerrung liegt vor, sofern verzerrende Aspekte identifiziert werden, deren Behebung die Aussagen bezüglich der Ergebnisse auf Endpunktebene verändern würden.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials ist in Anhang 4-F dokumentiert.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Beschreibung des Designs, der Methodik und der Ergebnisse der eingeschlossenen RCT erfolgt detailliert in Abschnitt 4.3.1 sowie in Anhang 4-E basierend auf den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14). Neben den ausgefüllten CONSORT-Statements für die eingeschlossenen Studien finden sich zur Veranschaulichung des Patientenflusses in Anhang 4-E auch die entsprechenden CONSORT-Flow-Charts (Abbildung 4-111 und Abbildung 4-112) zu den eingeschlossenen Studien.

---

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

##### 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Patientinnen im Anwendungsgebiet der Relugolix-Kombinationstherapie sind erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde [10]. Um das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie bei diesen Patientinnen beurteilen zu können, sollten die eingeschlossenen Studien folgende Angaben zu den Patientencharakteristika enthalten:

##### **Demographische Charakteristika:**

- Alter
- Ethnie
- Ethnizität
- Region
- Body-Mass-Index (BMI)
- Knochenmineraldichte
  - Lendenwirbel L1 bis L4

- Gesamte Hüfte
- Oberschenkelhals
- Alkoholkonsum
- Rauchgewohnheiten
- Nierenfunktion (Kreatin-Clearance)

#### **Krankheitsspezifische Charakteristika:**

- Zeit seit chirurgischer Diagnosestellung
- Numerische Rating-Skala für Schmerzen (*Numerical Rating Scale for pain, NRS*)
  - *Blutungsbedingte Schmerzen (Dysmenorrhoe)*
  - *Nicht-menstruelle Beckenschmerzen*
  - *Dyspareunie*
- Krankheitsspezifischer Fragebogen *Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30)*:
  - *Schmerz*
- Klassifikation der *American Society for Reproductive Medicine (ASRM)* zur Beurteilung des Stadiums der Endometriose: *revised ASRM-Stadium*
- Vorherige chirurgische Eingriffe/Prozeduren zur Behandlung der Endometriose
- Vorherige medikamentöse Therapien zur Behandlung der Endometriose

#### **4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte**

Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung AM-NutzenV § 2 Absatz 3 Satz 1 wird eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität als patientenrelevanter therapeutischer Effekt eingestuft. Im Folgenden wird die Patientenrelevanz, die Operationalisierung sowie die Validität der in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte adressiert. In Tabelle 4-4 findet sich eine Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte. Details zur Operationalisierung in den eingeschlossenen Studien finden sich in Abschnitt 4.3.1.

Tabelle 4-4: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Endpunktkategorie	Patientenrelevante Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst.</li> </ul>

Endpunktkategorie	Patientenrelevante Endpunkte
<b>Morbidität</b>	
Schmerz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numerische Rating-Skala (NRS) für Schmerzen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen</li> <li>○ Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen</li> <li>○ Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes</li> <li>○ Reduktion der Dyspareunie</li> </ul> </li> <li>• Analgetikabedarf <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduktion des Opioidbedarfs</li> <li>○ Reduktion des Analgetikabedarfs</li> </ul> </li> <li>• <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC) zur Beurteilung der Veränderung der nachfolgenden Schmerzintensitäten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Blutungsbedingte Schmerzen</li> <li>○ Nicht-menstruelle Beckenschmerzen</li> <li>○ Dyspareunie</li> </ul> </li> <li>• <i>Subject Modified</i> Biberghu und Behrman-Skala (B&amp;B-Skala) zur Beurteilung der funktionellen Beeinträchtigung durch Endometriose-bedingte Schmerzen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Blutungsbedingte Schmerzen</li> <li>○ Nicht-menstruelle Beckenschmerzen</li> <li>○ Dyspareunie</li> </ul> </li> </ul>
Gesundheitszustand	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EQ-5D-5L <i>Visual Analogue Scale</i> (VAS)</li> </ul>
<b>Gesundheits-bezogene Lebensqualität</b>	
Gesundheits-bezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EHP-30-Fragebogen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schmerz</li> <li>○ Selbstbestimmung</li> <li>○ Emotionales Wohlbefinden</li> <li>○ Soziales Umfeld</li> <li>○ Selbstbild</li> <li>○ Gesamtbewertung</li> <li>○ Ergänzendes Modul: Berufstätigkeit</li> </ul> </li> </ul>
<b>Sicherheit</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UE, differenziert nach Schweregrad</li> <li>• Schwerwiegende UE</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund von UE</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Knochengesundheit</li> <li>○ Lebererkrankungen</li> <li>○ Stoffwechselstörungen</li> <li>○ Vasomotorische Symptome</li> <li>○ Stimmungsschwankungen</li> </ul> </li> </ul>
EHP-30: <i>Endometriosis-Health-Profile-30</i> ; NRS: Numerical Rating-Skala; UE: Unerwünschtes Ereignis	

## **Mortalität**

### *Patientenrelevanz*

Bei der Endometriose handelt es um keine tödlich verlaufende Erkrankung, die Behandlung zielt daher nicht darauf ab, die Mortalität zu beeinflussen. Studien in diesem Anwendungsgebiet müssen damit nicht darauf ausgerichtet sein, die Mortalität als gesonderte Zielgröße zu untersuchen. Dennoch ist das Überleben bzw. eine mögliche Verlängerung des Überlebens gemäß Kapitel 5 § 3 Absatz 1 der VerfO des G-BA grundsätzlich als patientenrelevant einzustufen.

### *Operationalisierung*

In den einzuschließenden Studien sollte die Mortalität im Rahmen der UE dokumentiert werden. Alle Todesfälle, die während der Behandlung mit der Studienmedikation bis zum Abschluss der jeweiligen Studie auftreten, müssen erfasst werden.

## **Morbidität**

### ***Numerische Rating-Skala (NRS) für Schmerzen zur Erfassung der blutungsbedingten Schmerzen, der nicht-menstruellen Beckenschmerzen, des Gesamt-Beckenschmerzes sowie der Dyspareunie***

### *Patientenrelevanz*

Leitsymptome der Endometriose sind krampfartige, sehr starke, wehenartige und langandauernde Regelschmerzen (Dysmenorrhoe) [13]. Während zu Beginn der Erkrankung die Schmerzen zunächst vor allem zyklisch auftreten, können diese bei ausbleibender Therapie chronifizieren, die Patientinnen leiden dann zunehmend unter nicht-menstruellen Beckenschmerzen [14]. Außerdem sind die Patientinnen häufig auch von Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) betroffen [13, 14].

Gemäß dem 5. Kapitel § 3 der VerfO des G-BA ist eine Reduktion der Schmerzintensität als eine Verbesserung des Gesundheitszustands einzuordnen und stellt somit einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt dar. Die berichteten Schmerzen werden direkt von den betroffenen Patientinnen wahrgenommen, daher ist das Auftreten sowie die Intensität der Schmerzen als unmittelbar patientenrelevant einzustufen. Dieser Definition entsprechend wurde die numerische Rating-Skala bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt [32, 34, 35]. So schreibt der G-BA in der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Volanesorsen „[...] die NRS [ist] ein etabliertes Instrument zur Selbstbeurteilung der Schmerzintensität [...]. Reliabilität, Validität und Sensitivität der 11-Punkte-NRS sind in vielfachen Studien und Populationen belegt.“ [32]. Darüber hinaus wurde der Schmerz in der hier vorliegenden Indikation bereits im Rahmen eines *Health Technology Assessment*-(HTA-)Berichts des IQWiG als patientenrelevant eingestuft [36]. Die Erfassung der durch die Endometriose verursachten Schmerzen sollte daher in den einzuschließenden Studien anhand der NRS erfolgen.

### *Validität und Operationalisierung*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sollten die Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen, der nicht-menstruellen Beckenschmerzen, des Gesamtbeckenschmerzes sowie der Dyspareunie erfasst werden, um die Wirksamkeit einer Behandlung hinsichtlich der Reduktion Endometriose-bedingter Schmerzen beurteilen zu können. Folglich sollten die Patientinnen in den einzuschließenden Studien täglich ihre Endometriose-assoziierten Schmerzen beurteilen und diese dokumentieren. Hierzu sollte eine numerische Rating-Skala (NRS) verwendet werden, da diese ein etabliertes Erhebungsinstrument für Schmerzen darstellt und im hier vorliegenden Anwendungsgebiet bereits in zahlreichen Studien Anwendung fand (eine Übersicht hierzu findet sich im Review von Bourdel et al. 2014 [37]). Dabei sollten die Patientinnen ihre durch Endometriose verursachten schlimmsten Schmerzen in den letzten 24 Stunden auf einer 11 Punkte-Skala von 0 bis 10 bewerten, wobei ein Wert von 0 keinen Schmerzen entspricht und ein Wert von 10 den schlimmsten vorstellbaren Schmerzen zugeordnet wird. Die mittleren NRS-Werte zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung ergeben sich dabei aus den täglich erhobenen NRS-Werten, die in den letzten 35 Kalendertage unmittelbar vor und einschließlich der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden. Die Zeitspanne von jeweils 35 Tagen soll in der hier vorliegenden Indikation verwendet werden, um sicher zu stellen, dass die gesamte Zyklusdauer der Patientinnen abgedeckt wird.

Zusätzlich sollten auch Angaben zur Menstruation bzw. zur Blutung (hierzu zählt beispielsweise auch eine Schmierblutung) und zur sexuellen Aktivität erfasst werden, um die NRS-Werte für die blutungsbedingte Schmerzen, für nicht-menstruelle Beckenschmerzen sowie für die Dyspareunie aufschlüsseln zu können. So können basierend auf den Angaben zur Menstruation/Blutung die NRS-Werte für die blutungsbedingte Schmerzen anhand der Tage abgeleitet werden, an denen die Patientin angab, zu menstruieren. Dabei sollte der mittlere NRS-Wert für blutungsbedingte Schmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung als Durchschnitt der NRS-Werte berechnet werden, die während der Menstruation/Schmierblutung dokumentiert wurden. Die Werte für nicht-menstruelle Beckenschmerzen werden entsprechend anhand der Tage abgeleitet, an denen die Patientin angab, nicht zu menstruieren. Zur Ermittlung des Gesamt-Beckenschmerzes sollten dagegen alle Tage berücksichtigt werden. Weiterhin können die mittleren NRS-Werte für Dyspareunie aus den NRS-Werten abgeleitet werden, die an den Tagen aufgezeichnet werden, an denen die Patientin angab, Geschlechtsverkehr zu haben. Der mittlere NRS-Wert für Dyspareunie für den Beurteilungszeitraum basiert somit auf den NRS-Werten, die an Tagen aufgezeichnet wurden, an denen die Patientin über Geschlechtsverkehr und Dyspareunie berichtete.

Zusätzlich sollte auch die Einnahme von Analgetika täglich dokumentiert werden, um ausschließen zu können, dass eine Reduktion der Schmerzen auf eine gesteigerte Einnahme von Analgetika zurückzuführen ist. Hierbei sollte erfasst werden, welche Analgetika (inklusive Dosierung and Anzahl der Tabletten) von den Patientinnen zur Behandlung der Endometriose-bedingten Schmerzen eingenommen werden, insbesondere sollte dokumentiert werden, ob die Patientinnen Opioide einnahmen. Diese Angaben sollten bei der Auswertung der entsprechenden Endpunkte gemäß den Vorgaben in Tabelle 4-5 berücksichtigt werden.

Tabelle 4-5: Berücksichtigung des Analgetikabedarfs (aufgeschlüsselt gemäß WHO-Stufenschema) zur Ermittlung des Responder-Status

<b>Analgetikabedarf zur Behandlung Endometriose-bedingter Schmerzen zu Baseline</b>	<b>Analgetikabedarf der Stufe 1<sup>a</sup> zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung</b>	<b>Analgetikabedarf der Stufe 2<sup>b</sup> zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung</b>	<b>Responder-Status hinsichtlich des Analgetikabedarfs<sup>c</sup></b>
Keine Analgetika	Jeglicher Bedarf	ODER jeglicher Bedarf	Non-Responder
	Kein Bedarf	UND kein Bedarf	Responder
Ausschließlich Analgetika der Stufe 1	Bedarf um > 15 % gestiegen gegenüber Baseline	UND kein Bedarf oder jeglicher Bedarf	Non-Responder
	Kein Bedarf mehr, Bedarf reduziert oder stabil	UND kein Bedarf	Responder
Ausschließlich Analgetika der Stufe 2	Kein Bedarf	UND Bedarf um > 15 % gestiegen gegenüber Baseline	Non-Responder
	Jeglicher Bedarf	UND Bedarf stabil	
	Kein Bedarf	UND kein Bedarf mehr, Bedarf reduziert oder stabil	Responder
	Einnahme begonnen	UND kein Bedarf mehr oder Bedarf reduziert	
Analgetika der Stufe 1 und 2	Bedarf um > 15 % gestiegen gegenüber Baseline	UND Bedarf stabil oder um > 15 % gestiegen gegenüber Baseline	Non Responder
	Bedarf stabil	UND Bedarf um > 15 % gestiegen gegenüber Baseline	
	Bedarf reduziert		
	Kein Bedarf mehr		
	Bedarf um > 15 % gestiegen gegenüber Baseline	UND kein Bedarf mehr oder Bedarf reduziert	Responder
	Bedarf stabil	UND kein Bedarf mehr, Bedarf reduziert oder stabil	
	Bedarf reduziert		
Kein Bedarf mehr			

a Stufe 1: Ibuprofen (200 mg)

b Stufe 2: Fixkombination aus Tramadol (37,5 mg)/Paracetamol (325 mg), Tramadol (50 mg), Codein (30 mg), Fixkombination aus Codein (30 mg)/Paracetamol (300 mg), Fixkombination aus Codein (30 mg)/Paracetamol (500 mg), Fixkombination aus Codein (15 mg)/Paracetamol (500 mg), Fixkombination aus Hydrocodon (5 mg)/Paracetamol (325 mg)

c Non-Responder = Patientin wird für die Responder-Analysen zu blutungsbedingten Schmerzen (gemessen anhand der NRS) bzw. zu nicht-menstruellen Beckenschmerzen (gemessen anhand der NRS) als Non-Responder eingestuft; Responder = Patientinnen können als Responder für die Endpunkte Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen (gemessen anhand der NRS) bzw. Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (gemessen anhand der NRS) eingestuft werden, wenn zusätzlich auch eine ausreichende Verringerung der blutungsbedingten Schmerzen bzw. der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (abhängig von der jeweiligen *Minimal Important Difference* (MID)) zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung gegenüber Baseline erreicht wurde.

Falls in den einzuschließenden Studien Responder-Analysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des

verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sollten diese Responder-Analysen dargestellt werden (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.). In den einzuschließenden Studien SPIRIT 1 (NCT03204318) und SPIRIT 2 (NCT03204331) [38] wurden zur Bestimmung einer geeigneten MID für die Endpunkte zu blutungsbedingten Schmerzen (gemessen anhand der NRS) sowie zu nicht-menstruellen Beckenschmerzen (gemessen anhand der NRS) ankerbasierte Analysen (unterstützt durch kumulative Verteilungsfunktionen und Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen) unter Verwendung gepoolter verblindeter Daten aus den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 (jeweils etwa 200 Patientinnen aus den beiden Studien) herangezogen [39]. Ergänzend wurden auch die Ergebnisse einer Patientenbefragung (Studie MVT-601-038) bei der Festlegung der MIDs als unterstützende Informationen berücksichtigt [39]: Bei der Studie MVT-601-038 handelt es sich um eine Teilstudie der beiden Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2. Hierfür wurden Patientinnen, die eine der Phase-III-Studien an ausgewählten Standorten in den USA abgeschlossen hatten, dazu befragt, welche Veränderung hinsichtlich der blutungsbedingten Schmerzen bzw. der nicht-menstruellen Beckenschmerzen, jeweils gemessen anhand der NRS, sie als bedeutsam einstufen würden. Mit Hilfe des beschriebenen Vorgehens wurde für die Responder-Analyse zu blutungsbedingten Schmerzen (gemessen anhand der NRS) eine MID von 2,8 Punkten ermittelt (d. h. eine Reduktion der Schmerzen vom Ausgangswert bis zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung). Für die Responder-Analyse zu den nicht-menstruellen Beckenschmerzen (gemessen anhand der NRS) wurde basierend auf dem beschriebenen Vorgehen eine MID von 2,1 Punkte definiert (d. h. eine Reduktion der Schmerzen vom Ausgangswert bis zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung).

Wurde dagegen keine MID in den einzuschließenden Studien präspezifiziert, sollen *post hoc* Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite, dies entspricht 15 Punkten, berechnet werden (vgl. Abschnitt 4.3.1.3).

### ***Analgetikabedarf***

#### *Patientenrelevanz*

Viele Patientinnen mit Endometriose leiden unter sehr starken Regelschmerzen (Dysmenorrhoe) sowie unter chronischen zyklischen aber auch azyklischen Unterbauchschmerzen [13]. Während zu Beginn der Erkrankung die Schmerzen zunächst vor allem zyklisch auftreten, können diese bei ausbleibender Therapie chronifizieren [14]. Aufgrund der chronischen Unterbauchschmerzen entwickeln außerdem viele Patientinnen sekundäre Verspannungen der Beckenbodenmuskulatur, die die Schmerzen noch verstärken [13]. Darüber hinaus berichten Patientinnen von Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie), Schmerzen bei der Blasenentleerung (Dysurie) oder bei der Defäkation (Dyschezie) [13, 28]. Die mit der Endometriose einhergehenden immer wiederkehrenden Schmerzen, können die betroffenen Frauen massiv belasten und die Lebensqualität der Patientinnen deutlich einschränken [15, 16].

Zur Behandlung von Endometriose-bedingten Schmerzen werden daher Analgetika eingesetzt. Gemäß den Empfehlungen der WHO sollten zur Schmerzbehandlung zunächst Analgetika der ersten Stufe eingesetzt werden. Hierzu zählen beispielsweise nicht steroidale Antirheumatikum

(NSAR) wie Ibuprofen, aber auch Nichtopioid-Analgetika [9, 14]. Bei der Einnahme von NSAR können als Nebenwirkungen unter anderem Magenbeschwerden, Übelkeit und Kopfschmerzen auftreten [7]. 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 [14, 17]. Bei Opioiden besteht aber insbesondere bei längerer Anwendung zur Behandlung von chronischen Schmerzen das Risiko einer Abhängigkeit. Außerdem treten bei der Einnahme von Opioiden häufig Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung, Müdigkeit, Schwindel und Blutdruckschwankungen auf [7].

Die Patientenrelevanz von Schmerzen und der damit einhergehenden Einnahme von Opioiden wurde bereits durch den G-BA in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren, operationalisiert als Beginn einer Opioidtherapie, bestätigt [40]. Gleichmaßen wurde eine Reduktion der Dosierung von Glukokortikoide, deren Einnahme ebenfalls mit belastenden Nebenwirkungen einhergehen kann, vom G-BA als patientenrelevant eingestuft. Dies ist gemäß G-BA insbesondere dann relevant, wenn diese über einen längeren Zeitraum eingenommen werden müssen und auf diese Weise Nebenwirkungen, die mit der Einnahme einhergehen, vermieden werden können [41].

#### *Validität und Operationalisierung*

Die detaillierte Dokumentation der Einnahme von Analgetika in den einzuschließenden Studien ermöglicht es, zu beurteilen, inwieweit die Einnahme der Studienmedikation zu einer Reduktion des Analgetikabedarfs bei den Patientinnen führt.

Die Einnahme von Analgetika sollte dabei täglich in den einzuschließenden Studien erfasst werden. Hierbei sollte dokumentiert werden, welche Analgetika von den Patientinnen eingenommen werden, außerdem sollte die Dosierung sowie die Anzahl der eingenommenen Tabletten dokumentiert werden. Weiterhin sollte erfasst werden, ob die Einnahme der Analgetika zur Behandlung von Endometriose-bedingten Schmerzen oder von anderen Schmerzzuständen erfolgte.

Im Rahmen von Responder-Analysen sollte der Anteil der Patientinnen erfasst werden, die keine Analgetika unter Einnahme der Studienmedikation benötigten. Zusätzlich sollte insbesondere auch der Anteil der Patientinnen bestimmt werden, die nicht auf Opioidanalgetika angewiesen waren.

#### ***Patient Global Impression of Change (PGIC) zur Beurteilung der Veränderung der Schmerzintensität***

##### *Patientenrelevanz*

Wie bereits in den vorherigen Abschnitten geschildert, berichten Patientinnen, die unter Endometriose leiden, von starken Regelschmerzen (Dysmenorrhoe), von nicht-menstruellen Beckenschmerzen, sowie von Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) [13, 14]. Bei der Behandlung von Patientinnen mit Endometriose stellt die Reduktion der Endometriose-bedingten Schmerzen somit ein essentielles Therapieziel dar [7].

Gemäß dem 5. Kapitel § 3 der VerfO des G-BA ist eine Verbesserung des Gesundheitszustands als patientenrelevant einzustufen. Mittels des *Patient Global Impression of Change* (PGIC) beurteilen die Patientinnen, die im Laufe der Behandlung mit der Studienmedikation auftretende Veränderung der Schmerzintensität hinsichtlich der blutungsbedingten Schmerzen, der nicht-menstruellen Beckenschmerzen sowie der Dyspareunie. Die Veränderung der Schmerzintensität wird dabei direkt von den betroffenen Patientinnen wahrgenommen und ist somit als unmittelbar patientenrelevant einzustufen.

Dieses Erhebungsinstrument wurde bereits in vorherigen Verfahren vom G-BA als patientenrelevant eingestuft [42-44].

### *Validität und Operationalisierung*

Der PGIC stellt ein standardisiertes, indikationsübergreifendes Erhebungsinstrument dar. Der PGIC ermöglicht dabei die Beurteilung der Veränderung der Intensitäten der blutungsbedingten Schmerzen, der nicht-menstruellen Beckenschmerzen sowie der Dyspareunie durch die Patientin selbst im Behandlungsverlauf. Dabei beurteilen die Patientinnen die Veränderung der Schmerzintensität in den einzuschließenden Studien anhand der in Tabelle 4-6 genannten 7 verschiedenen Antwortmöglichkeiten:

Tabelle 4-6: PGIC zur Beurteilung der Verbesserung der blutungsbedingten Schmerzen, der nicht-menstruellen Beckenschmerzen sowie der Dyspareunie

<b>Blutungsbedingte Schmerzen</b>	<b>Nicht-menstruelle Beckenschmerzen</b>	<b>Dyspareunie</b>
<i>Im Vergleich zum Beginn der Behandlung in dieser Studie sind Ihre schmerzhaften Perioden...</i>	<i>Im Vergleich zum Beginn der Behandlung in dieser Studie sind Ihre Beckenschmerzen, wenn Sie keine Periode haben, insgesamt...</i>	<i>Im Vergleich zum Beginn der Behandlung in dieser Studie sind Ihre Beckenschmerzen, wenn Sie Geschlechtsverkehr haben, insgesamt...</i>
1. Viel besser („ <i>much better</i> “) 2. Besser („ <i>better</i> “) 3. Etwas besser („ <i>a little better</i> “) 4. Keine Veränderung („ <i>the same</i> “) 5. Etwas schlechter („ <i>a little worse</i> “) 6. Schlechter („ <i>worse</i> “) 7. Viel Schlechter („ <i>much worse</i> “)	1. Viel besser („ <i>much better</i> “) 2. Besser („ <i>better</i> “) 3. Etwas besser („ <i>a little better</i> “) 4. Keine Veränderung („ <i>the same</i> “) 5. Etwas schlechter („ <i>a little worse</i> “) 6. Schlechter („ <i>worse</i> “) 7. Viel Schlechter („ <i>much worse</i> “)	1. Viel besser („ <i>much better</i> “) 2. Besser („ <i>better</i> “) 3. Etwas besser („ <i>a little better</i> “) 4. Keine Veränderung („ <i>the same</i> “) 5. Etwas schlechter („ <i>a little worse</i> “) 6. Schlechter („ <i>worse</i> “) 7. Viel Schlechter („ <i>much worse</i> “)  ○ <i>Ich habe seit Beginn der Studienbehandlung keinen vaginalen Geschlechtsverkehr gehabt.</i>

Responder-Analysen sollten den Anteil der Patientinnen ermitteln, die infolge der Behandlung mit der Studienmedikation eine deutliche Verbesserung der blutungsbedingten Schmerzen, der nicht-menstruellen Beckenschmerzen bzw. der Dyspareunie berichten, definiert als die Antwortoptionen „*viel besser*“ und „*besser*“.

### ***Subject Modified Biberglu und Behrman-Skala (B&B-Skala) zur Beurteilung der funktionellen Beeinträchtigung durch Endometriose-bedingte Schmerzen***

#### *Patientenrelevanz*

Eine symptomatische Endometriose stellt für die Patientinnen eine große Belastung dar. Die Endometriose kann dann zu deutlich spürbaren Einschränkungen in allen Lebensbereichen der betroffenen Frauen führen [15]. So wirken sich die Endometriose-assoziierten Beschwerden negativ auf den gesamten Alltag der betroffenen Patientinnen, aber auch auf deren berufliche Entwicklung sowie Partnerschaft und Sexualität aus [15].

Die Beeinträchtigung durch Schmerz wurde bereits in früheren Verfahren vom G-BA als patientenrelevant eingestuft [40, 45]. Des Weiteren wurde die Erfassung des Einflusses einer Intervention auf „Aktivitäten des täglichen Lebens“ in der Indikation Endometriose im HTA-Bericht des IQWiG als patientenrelevant eingestuft [36].

#### *Validität und Operationalisierung*

Die von Biberoglu und Behrman erarbeitete Skala (B&B-Skala) [18] wurde für die Indikation Endometriose entwickelt. Die B&B-Skala stellt ein etabliertes Erhebungsinstrument zur Beurteilung der funktionellen Beeinträchtigung durch Endometriose-bedingte Schmerzen dar [19] und wurde im hier vorliegenden Anwendungsgebiet bereits in zahlreichen Studien angewandt (eine Übersicht hierzu findet sich im Review von Bourdel et al. 2014 [37]).

Die von Biberoglu und Behrman entwickelte Skala besteht aus zwei verschiedenen Komponenten [18]: Zum einen beurteilt die Patientin die funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen, durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen sowie durch die Dyspareunie (vgl. Tabelle 4-7). Zum anderen berücksichtigt die Skala auch die Ergebnisse einer ärztlichen Beckenuntersuchung im Rahmen derer die Empfindlichkeit des Beckens und mögliche Verhärtungen beurteilt werden. Um insbesondere die Einschätzung der Patientinnen selbst zu erfassen, sollte in den einzuschließenden Studien die durch die Patientin beurteilte funktionelle Beeinträchtigung durch die Endometriose-bedingten Schmerzen (blutungsbedingte Schmerzen, nicht-menstruelle Beckenschmerzen sowie Dyspareunie) erhoben werden. Hierzu sollte in den einzuschließenden Studien die modifizierte B&B-Skala, auch bezeichnet als *Subject Modified Biberglu und Behrman-Skala*, verwendet werden. So werden im Rahmen der modifizierten B&B-Skala nicht die Ergebnisse der ärztlichen Untersuchung herangezogen, sondern ausschließlich die von der Patientin selbst beantworteten Fragen zur funktionellen Beeinträchtigung durch die Symptome berücksichtigt. Weiterhin ermöglicht die modifizierte B&B-Skala die tägliche Erfassung der funktionellen Beeinträchtigung. Dagegen bezieht sich die ursprüngliche Skala jeweils auf einen Referenzzeitraum von vier Wochen. Die modifizierte B&B-Skala ermöglicht es im Gegensatz zur ursprünglichen Version also, funktionelle Auswirkungen der Endometriose-assoziierten Schmerzen in den einzuschließenden Studien täglich zu erfassen. Die modifizierte B&B-Skala wurde basierend auf Patientenbefragungen in Fokusgruppen bei Frauen mit Endometriose evaluiert und entsprechend weiterentwickelt [46, 47]. Im Anschluss erfolgte die Testung der modifizierten B&B-Skala in einer Längsschnittvalidierungsstudie [46, 47]. In der

Validierungsstudie zeigte die modifizierte B&B-Skala Reliabilität, Konstruktvalidität und Known-Group-Validität. In der Längsschnittvalidierungsstudie korrelierten alle drei Fragen der B&B-Skala zu blutungsbedingten Schmerzen, nicht-menstruellen Beckenschmerzen und Dyspareunie stark mit den entsprechenden NRS-Fragen. Die Test-Retest-Reliabilität aller drei B&B-Items (blutungsbedingte Schmerzen, Beckenschmerzen und Dyspareunie) war gut. Die B&B-Skala wies auch eine gute Konstruktvalidität auf, wie aus den Korrelationsmustern mit etablierten Messgrößen hervorgeht. Zum Beispiel zeigte die B&B-Skala durchweg eine starke Korrelation mit den Items des BPI-SF (*Brief Pain Inventory – Short Form*) Weiterhin wies die B&B-Skala die Fähigkeit zur Unterscheidung von Schmerzintensitäten auf. Darüber hinaus konnte in einer randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie (Studien TAK-385/CCT-101 (NCT01458301) und TAK-385/OCT-101 (NCT01452685)) mit etwa 500 Endometriose-Patientinnen gezeigt werden, dass die modifizierte B&B-Skala auf Veränderungen anspricht. Zusammenfassend demonstriert die modifizierte B&B-Skala somit eine ausreichende Validität, Reliabilität, Sensitivität sowie Änderungssensitivität [46, 47].

Wie nachfolgend dargestellt, kann die funktionelle Beeinträchtigung durch die Schmerzen auf der modifizierten B&B-Skala dabei Werte von 0 bis 3 erreichen, wobei höhere Werte einer stärkeren Beeinträchtigung durch die Schmerzen entsprechen.

Tabelle 4-7: *Subject Modified* B&B-Skala zur Beurteilung der funktionellen Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen, nicht-menstruelle Beckenschmerzen und Dyspareunie

<i>Bitte wählen Sie für jedes der folgenden drei Symptome die Antwort aus, die Ihre Erfahrung in den letzten 24 Stunden am besten beschreibt...</i>			
<b>Blutungsbedingte Schmerzen</b>	<b>Nicht-menstruelle Beckenschmerzen</b>	<b>Dyspareunie</b>	<b>Punktzahl</b>
Keine Schmerzen im Zusammenhang mit der Menstruation in den letzten 24 Stunden.	Keine Beckenschmerzen in den letzten 24 Stunden.	Keine Schmerzen beim Geschlechtsverkehr	0
Milde Beeinträchtigung durch die Schmerzen: gewisser Verlust an Arbeitseffizienz	Milde Schmerzen: Gelegentliche Beckenschmerzen	Milde, tolerierte Schmerzen	1
Mäßige Beeinträchtigung durch die Schmerzen: einen Teil des Tages im Bett liegend, gewisser Verlust an Arbeitseffizienz	Mäßige Schmerzen: Beckenschmerzen sind spürbar	Mäßig Schmerzen: Geschlechtsverkehr so schmerzhaft, dass er unterbrochen werden muss	2
Starke Beeinträchtigung durch die Schmerzen: den ganzen Tag im Bett, Handlungsunfähigkeit	Starke Schmerzen: starke Analgetika erforderlich	Starke Schmerzen: Vermeidung des Geschlechtsverkehrs aufgrund der Schmerzen	3
Keine Menstruation	-	Kein Geschlechtsverkehr aus anderen Gründen	

Sofern keine *Minimal Important Difference* (MID) in den einzuschließenden Studien präspezifiziert war, sollen – der Modulvorlage folgend – *post hoc* spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite, dies entspricht 0,45 Punkten, dargestellt werden (vgl. Abschnitt 4.3.1.3).

### ***EQ-5D-5L Visuelle Analogskala (VAS)***

#### *Patientenrelevanz*

Der *EuroQol-5-Dimensions-5-Level*-Fragebogen (EQ-5D-5L) ist ein patientenberichtetes, generisches Instrument zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus einer Nutzwertskala sowie einer visuellen Analogskala (VAS) [48]. Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich Daten des EQ-VAS-Scores dargestellt.

Der EQ-VAS-Score des EQ-5D-5L wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren des G-BA als valides generisches Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustands von Patientinnen und Patienten anerkannt [20]. Weiterhin wird auch im HTA-Bericht des IQWiG (IQWiG-Berichte – Nr. 1233) zu „Schmerzen bei Endometriose“ die Erfassung Endometriosebedingter Schmerzen mittels der VAS als patientenrelevanter Endpunkt bewertet [36]. Eine Erhöhung des EQ-VAS-Scores stellt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar und ist somit gemäß Kapitel 5 § 3 VerfO des G-BA als patientenrelevant einzustufen.

#### *Validität und Operationalisierung*

Der EQ-5D-5L ist ein standardisiertes Instrument zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es besteht aus fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerz / körperliche Beschwerden, Angst / Niedergeschlagenheit) sowie dem EQ-VAS-Score mittels derer der aktuelle Gesundheitsstatus ermittelt wird. Aus den erhobenen Daten wird ein Gesamtscore ermittelt. Der EQ-VAS wird auf einer senkrechten Skala abgelesen. Auf dieser können die Patientinnen Werte von 0 bis 100 ankreuzen, wobei 0 dem schlechtesten Gesundheitszustand und 100 dem bestmöglichen Gesundheitszustand entspricht. Abgefragt wird dabei jeweils nur der aktuelle Gesundheitszustand am Tag der Erhebung des EQ-VAS.

Sofern keine MID in den einzuschließenden Studien präspezifiziert war, sollen – der Modulvorlage folgend – *post hoc* spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite, dies entspricht 15 Punkten, dargestellt werden (vgl. Abschnitt 4.3.1.3).

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***EHP-30-Fragebogen***

#### *Patientenrelevanz*

Die durch die Endometriose verursachten Symptome, insbesondere die immer wiederkehrenden Schmerzen, können die betroffenen Frauen massiv belasten und die Lebensqualität der Patientinnen deutlich einschränken [15, 16]. 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 [15]. Die Beschwerden können für die betroffenen Frauen so belastend sein, dass diese im Laufe der Erkrankung depressive Symptome oder Angststörungen entwickeln [16].

In den einzuschließenden Studien sollte die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels eines krankheitsspezifischen Fragebogens erfasst werden. Hierfür ist der *Endometriosis-Health-Profile-30*-(EHP-30-)Fragebogen geeignet [21]. Dieser wurde entwickelt, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Endometriose zu beurteilen [21-25]. Dieser von Jones et al. entwickelte krankheitsspezifische Fragebogen umfasst Fragen zur Einstufung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die wiederum den fünf verschiedenen Domänen „Pain“ (Schmerz), „Control and powerlessness“ (Selbstbestimmung), „Emotional well-being“ (emotionales Wohlbefinden), „Social support“ (soziales Umfeld) und „Self-image“ (Selbstbild) zuzuordnen sind [21-25].

Zusätzlich enthält der EHP-30-Fragebogen weitere sogenannte Module, die spezifische Lebensbereiche adressieren, ggf. aber nicht alle Patientinnen gleichermaßen betreffen und daher ergänzend eingesetzt werden können. Hierzu zählt beispielsweise das Modul zu „Work“ (Berufstätigkeit) [21].

So wird im HTA-Bericht des IQWiG (IQWiG-Berichte – Nr. 1233) zu „Schmerzen bei Endometriose“ der EHP-30-Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität benannt und die Schmerz-Domäne des EHP-30-Fragebogens als patientenrelevant eingestuft [36]. Gleichmaßen wird der EHP-30-Fragebogen sowohl in der aktuellen europäischen Leitlinie der *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) zur Indikation Endometriose als auch in der Leitlinie der französischen Gesundheitsbehörde (*Haute Autorité de santé*, HAS) als geeignetes Tool zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Endometriose-Patientinnen herangezogen [49, 50].

Zusammenfassend ist der EHP-30-Fragebogen als valides, krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen mit Endometriosebedingten Schmerzen einzustufen. Der EHP-30-Fragebogen ist daher zur Bewertung des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie geeignet.

#### *Validität und Operationalisierung*

Dieser krankheitsspezifische Fragebogen umfasst insgesamt 30 Fragen aus den Domänen „Schmerz“, „Selbstbestimmung“, „emotionales Wohlbefinden“, „soziales Umfeld“ und „Selbstbild“ (Tabelle 4-8, Tabelle 4-9) [21].

Tabelle 4-8: Übersicht der Fragen des EHP-30-Fragebogens sowie der Fragen zum ergänzenden Modul „Berufstätigkeit“

<i>Wie oft traf Folgendes während der letzten 4 Wochen wegen Ihrer Endometriose auf Sie zu?</i>	<i>Antwortmöglichkeiten</i>				
	<i>Nie</i>	<i>Selten</i>	<i>Manchmal</i>	<i>Oft</i>	<i>Immer</i>
1. Aufgrund der Schmerzen war es mir unmöglich, an gesellschaftlichen Ereignissen teilzunehmen.					
2. Aufgrund der Schmerzen war es mir unmöglich, Arbeiten im Haus zu erledigen.					
3. Aufgrund der Schmerzen war es für mich schwierig, zu stehen.					
4. Aufgrund der Schmerzen war es für mich schwierig, zu sitzen.					
5. Aufgrund der Schmerzen war es für mich schwierig, zu gehen.					
6. Aufgrund der Schmerzen war es für mich schwierig, mich sportlich zu betätigen oder gewünschten Freizeitaktivitäten nachzugehen.					
7. Aufgrund der Schmerzen war ich appetitlos und/oder unfähig zu essen.					
8. Aufgrund der Schmerzen war es mir unmöglich, richtig zu schlafen.					
9. Aufgrund der Schmerzen musste ich ins Bett gehen/mich hinlegen.					
10. Aufgrund der Schmerzen war es für mich unmöglich, die Dinge zu tun, die ich gerne getan hätte.					
11. Ich fühlte mich außerstande, mit den Schmerzen fertig zu werden.					
12. Ich habe mich im Allgemeinen unwohl gefühlt.					
13. Ich war frustriert, weil meine Symptome nicht nachgelassen hatten.					
14. Ich war frustriert, weil ich meine Symptome nicht unter Kontrolle bringen konnte.					
15. Ich fühlte mich außerstande, meine Symptome zu vergessen					
16. Ich hatte das Gefühl, dass meine Symptome mein Leben dominieren.					
17. Ich hatte das Gefühl, dass mir meine Symptome die Freude am Leben nehmen.					
18. Ich war bedrückt.					
19. Ich fühlte mich den Tränen nahe.					
20. Ich fühlte mich elend.					
21. Ich hatte Gemütsschwankungen.					
22. Ich war schlecht gelaunt oder leicht reizbar.					
23. Ich fühlte mich jähzornig oder aggressiv.					
24. Ich fühlte mich außerstande, anderen Menschen mitzuteilen, wie ich mich fühle.					
25. Ich hatte das Gefühl, dass andere nicht verstehen, was ich durchmache.					
26. Ich hatte das Gefühl, dass andere denken, ich würde zu viel klagen.					
27. Ich habe mich einsam gefühlt.					
28. Ich war frustriert, weil ich nicht immer die gewünschte Kleidung tragen konnte.					
29. Ich hatte das Gefühl, dass meine äußere Erscheinung beeinträchtigt war.					
30. Es fehlte mir an Selbstvertrauen.					

<b>Berufstätigkeit</b>	
1.	Ich habe aufgrund der Schmerzen der Arbeit fernbleiben müssen
2.	Wegen der Schmerzen war es mir nicht möglich, gewisse Aufgaben in der Arbeit zu erfüllen.
3.	Mir waren meine Symptome bei der Arbeit peinlich.
4.	Ich hatte ein schlechtes Gewissen, weil ich mir freinehmen musste
5.	Ich habe mir Sorgen gemacht, dass ich meinen Job nicht verrichten kann.

Zusätzlich enthält der EHP-30-Fragebogen unter anderem auch das ergänzende Modul zur „Berufstätigkeit“ [21] (Tabelle 4-8). Zur Beantwortung der Fragen wählen die Patientinnen eine der folgenden Antwortmöglichkeiten: „nie“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“. Beim Ausfüllen des EHP-30-Fragebogens sollen die Patientinnen ihre durch die Endometriose beeinflussten Erfahrungen in den letzten vier Wochen beurteilen.

Tabelle 4-9: Übersicht der einzelnen Domänen des EHP-30-Fragebogens

<b>Domäne</b>	<b>Berücksichtigte Fragen</b>
Schmerz	1–11
Selbstbestimmung	12–17
Emotionales Wohlbefinden	18–23
Soziales Umfeld	24–27
Selbstbild	28–30

Der EHP-30-Fragebogen wurde von Jones et al. (Oxford University Innovation) mit Hilfe von Endometriose-Patientinnen in drei Stufen entwickelt [22]. Die erste Phase umfasste explorative Interviews mit 25 Patientinnen, um die Items des Fragebogens zu entwickeln. Die zweite Phase bestand aus einem 87 Punkte umfassenden Fragebogen, der in einer postalischen Befragung zur Ermittlung der wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt wurde. In der dritten Phase wurden die Reliabilität und Validität des Fragebogens bestätigt [22]. Außerdem wurde gezeigt, dass der EHP-30-Fragebogen auch geeignet ist, um die Effekte einer Behandlung hinsichtlich der der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu messen. Hierzu wurde ein Vergleich zum *Short Form (36) Health Survey* (SF-36), einem etablierten und validierten generischen Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gezogen [23].

Falls in den einzuschließenden Studien Responder-Analysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sollten diese Responder-Analysen dargestellt werden (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.). In den einzuschließenden Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 [38] wurde zur Bestimmung einer geeigneten MID für die Responder-Analyse zur Domäne „Schmerz“ des EHP-30-Fragebogens eine ankerbasierte Analyse (unterstützt durch kumulative Verteilungsfunktionen und Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen) unter Verwendung gepoolter verblindeter Daten aus den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 (jeweils etwa 200 Patientinnen aus

den beiden Studien) herangezogen [39]. Ergänzend wurden auch die Ergebnisse einer Patientenbefragung einer Teilstudie (MVT-601-038) der beiden Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 bei der Festlegung der MID berücksichtigt [39]: Hierfür wurden die Patientinnen gebeten, anzugeben, welche Veränderung die Patientinnen auf der Domäne „Schmerz“ als bedeutsam einstufen würden. Mit Hilfe des beschriebenen Vorgehens wurde für die Responder-Analyse zur Domäne „Schmerz“ des EHP-30-Fragebogens eine MID von 20 Punkten ermittelt (d. h. eine Reduktion vom Ausgangswert bis zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung).

Wurde dagegen keine MID in den einzuschließenden Studien präspezifiziert, sollen *post hoc* Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite, dies entspricht 15 Punkten, berechnet werden (vgl. Abschnitt 4.3.1.3).

#### *Berechnung der Scores des EHP-30-Fragebogens*

##### *a) Berechnung der Scores der einzelnen Domänen*

Um den jeweiligen Score der einzelnen Domänen zu berechnen, wird die summierte Punktzahl der für die Domäne berücksichtigten Fragen des EHP-30-Fragebogens berechnet. Die niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl sind der Tabelle 4-10 zu entnehmen.

Tabelle 4-10: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl der einzelnen Domänen des EHP-30-Fragebogens

<b>Domäne</b>	<b>Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl</b>	<b>Mögliche Spannweite der zu erreichenden Punktzahl</b>
Schmerz	0, 44	44
Selbstbestimmung	0, 24	24
Emotionales Wohlbefinden	0, 24	24
Soziales Umfeld	0, 16	16
Selbstbild	0, 12	12

Anschließend wird die hier aufgeführte Formel verwendet, um die erhaltene Punktzahl in einen normalisierten Score mit möglichen Werten zwischen 0 und 100 zu transformieren. Eine höhere Punktzahl entspricht dabei einer stärkeren Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Symptome.

$$\text{Transformierter Score} = \frac{\text{Ermittelte Punktzahl}}{\text{Mögliche Spannweite der zu erreichenden Punktzahl}} \times 100$$

##### *b) Berechnung des Gesamtscores des EHP-30 Fragebogens*

Der Gesamtscore wird ebenfalls mit der oben aufgeführten Formel berechnet, auch hier ergeben sich nach der Transformation mögliche Werte zwischen 0 und 100. Eine höhere Punktzahl entspricht ebenfalls einer stärkeren Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Symptome.

c) *Berechnung des Scores des ergänzenden Moduls „Berufstätigkeit“*

Um den Score des ergänzenden Moduls „Berufstätigkeit“ zu berechnen, wird die summierte Punktzahl der hierfür herangezogenen Fragen (vgl. Tabelle 4-8) ermittelt. Die niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl sind in Tabelle 4-11 dargestellt.

Tabelle 4-11: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl des ergänzenden Moduls „Berufstätigkeit“

Ergänzendes Modul „Berufstätigkeit“	Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl	Mögliche Spannweite der zu erreichenden Punktzahl
	0, 20	20

Der Score des Moduls „Berufstätigkeit“ wird gemäß der nachfolgenden Formel berechnet. Auch hier ergeben sich nach der Transformation mögliche Werte zwischen 0 und 100. Eine höhere Punktzahl entspricht dabei einer stärkeren Beeinträchtigung für das Berufsleben durch die Endometriose.

$$\text{Transformierter Score} = \frac{\text{Ermittelte Punktzahl}}{20} \times 100$$

## Sicherheit

### *Patientenrelevanz*

Durch die Erfassung von unerwünschten Ereignissen (UE), die in einem definierten zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation auftreten, können mögliche Nebenwirkungen eines Arzneimittels identifiziert und auf diese Weise die Sicherheit dieses Arzneimittels beurteilt werden. UE sind gemäß Kapitel 5 § 3 VerfO des G-BA als patientenrelevant einzustufen und werden daher für die Nutzenbewertung der Relugolix-Kombinationstherapie herangezogen.

### *Validität und Operationalisierung*

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist ein ungünstiges und unbeabsichtigtes medizinisches Ereignis (einschließlich eines abnormalen Laborbefundes, eines Symptoms oder einer neu auftretenden Erkrankung oder deren Verschlimmerung), das zeitlich mit der Einnahme der Studienmedikation assoziiert ist, unabhängig davon, ob es mit der Studienmedikation zusammenhängt oder nicht.

Zu den medizinischen Ereignissen, die der Definition eines unerwünschten Ereignisses entsprechen, gehören:

- Eine Verschlechterung der Art, des Schweregrads, der Häufigkeit oder der Dauer eines bereits bestehenden Zustands, mit Ausnahme geringfügiger Schwankungen
- Entwicklung einer interkurrenten Erkrankung während der Studie
- Entwicklung von Symptomen, die mit der Anwendung einer Begleitmedikation oder eines Prüfpräparats zusammenhängen können oder nicht

- Verletzungen oder Unfälle: Wenn bekannt ist, dass ein medizinischer Zustand die Verletzung oder den Unfall verursacht hat, sollten der medizinische Zustand und der Unfall als zwei separate medizinische Ereignisse gemeldet werden (z. B. bei einem Sturz infolge von Schwindel, sollte sowohl „Schwindel“ als auch „Sturz“ separat aufgezeichnet werden)
- Auffälligkeiten bei einer Untersuchung (z. B. Laborparameter, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm) nur dann, wenn die Störung vom Prüfarzt anhand von mindestens einer der folgenden Kriterien als klinisch signifikant eingestuft wird:
  - Induziert klinische Auffälligkeiten oder Symptome;
  - Erfordert eine aktive Intervention;
  - Erfordert eine Unterbrechung oder das Absetzen der Studienmedikation

Zu den Ereignissen, die nicht der Definition eines unerwünschten Ereignisses entsprechen, gehören:

- Medizinische oder chirurgische Eingriffe (z. B. eine Operation, eine Endoskopie, eine Zahnextraktion, eine Transfusion); dabei wird der Zustand, der zu diesem Eingriff führt, aber als UE bewertet.
- Bereits bestehende Krankheiten oder Auffälligkeiten, die vor Beginn der Einnahme der Studienmedikation auftraten oder festgestellt wurden und sich nicht verschlechtern;
- Situationen, in denen kein UE eingetreten ist (z. B. ein geplanter Krankenhausaufenthalt für einen elektiven Eingriff, wobei der elektive Eingriff bereits zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bekannt bzw. geplant sein musste).
- Endometriose-bedingte Schmerzen, da diese in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der Wirksamkeitsendpunkte erfasst werden.

UE sind in den eingeschlossenen Studien ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation bis circa 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (dem Ende des Behandlungszeitraums) im Rahmen einer Follow-Up-Visite zu erfassen. Alternativ kann dieser Beobachtungszeitraum auch mit dem Einnahmebeginn einer anderen Prüfsubstanz, dem Beginn einer Hormontherapie oder einem chirurgischen Eingriff zur Behandlung der Endometriose abhängig davon, welches der genannten Ereignisse zuerst eintritt, enden.

Der Schweregrad der UE soll vom Prüfarzt anhand der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) bewertet und mit Hilfe des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA, Version 22.0 oder höher) kodiert werden.

UE sollen als schwerwiegendes UE (SUE) klassifiziert werden, wenn eines der folgenden genannten Kriterien erfüllt ist:

- Das UE resultiert im Tod der Patientin
- Das UE wird als lebensbedrohlich eingestuft

- Das UE führt zu einem stationären Krankenhausaufenthalt oder der Verlängerung eines bestehenden stationären Krankenhausaufenthalts
- Das UE führt zu einer dauerhaften oder bedeutenden Behinderung
- Das UE resultiert in einer angeborenen Fehlbildung / einem Geburtsfehler
- Wichtige medizinische Ereignisse, die die Patientin gefährden und möglicherweise medizinische oder chirurgische Eingriffe erfordern, um eines der oben aufgeführten Ergebnisse zu vermeiden. Beispiele für solche Ereignisse sind invasive oder bösartige Krebserkrankungen, eine intensivmedizinische Behandlung in einer Notaufnahme oder auch zu Hause bei allergischem Bronchospasmus, Blutdyskrasien oder Krämpfen, die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führen, oder die Entwicklung einer Drogenabhängigkeit oder eines Drogenmissbrauchs.

SUE, die dem Prüfarzt erst nach dem hier beschriebenen Zeitraum gemeldet werden, sollten dem Sponsor mitgeteilt werden, wenn aus Sicht des Prüfarztes ein Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und den Prüfpräparat besteht.

Zusätzlich müssen in den einzuschließenden Studien Therapieabbrüche aufgrund von UE erfasst worden sein.

Des Weiteren müssen in diesen Studien die folgenden UE von besonderem Interesse dargestellt werden:

- Knochengesundheit  
Die Senkung des Estrogenspiegels durch die Einnahme von Relugolix kann einen Verlust der Knochendichte begünstigen. Diesem Knochendichteverlust wird durch die gleichzeitige Einnahme von E2 im Rahmen der Relugolix-Kombinationstherapie entgegengewirkt. Die Wirksamkeit dieser Add-Back-Therapie soll im Rahmen dieses UE beurteilt werden.
- Lebererkrankungen  
Im Rahmen des Entwicklungsprogramms der Relugolix-Kombinationstherapie wurden vereinzelt vorübergehende, reversible Transaminase-Erhöhungen beobachtet. Daher werden Lebererkrankungen in dem hier vorliegenden Dossier als UE von besonderem Interesse definiert.
- Stoffwechselstörungen  
Während der Behandlung mit Wirkstoffen, die den Hormonspiegel beeinflussen, können Veränderung des Kohlenhydrat- oder Lipidstoffwechsels auftreten. Solche Veränderungen wurden bei der Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten und -antagonisten sowie bei der kombinierten hormonellen Empfängnisverhütung beobachtet [51, 52].
- Vasomotorische Symptome  
Ähnlich wie bei den derzeit eingesetzten GnRH-Rezeptoragonisten kann die Unterdrückung des Estrogenspiegels durch die Einnahme von Relugolix

vasomotorische Symptome wie beispielsweise Hitzewallungen hervorrufen. Um diese durch Relugolix induzierten postmenopausalen Symptome zu lindern bzw. zu vermeiden, wird Relugolix mit E2 kombiniert. Der Erfolg dieser Add-Back-Therapie soll im Rahmen dieses UE gesondert betrachtet werden.

- Stimmungsschwankungen

Da Hormontherapien bei einem geringen Anteil von prämenopausalen Frauen mit einer Verschlechterung der allgemeinen Stimmung assoziiert sein können [53], sollen in den eingeschlossenen Studien gesondert solche UE betrachtet werden.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

---

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Durchführung einer Meta-Analyse ermöglicht es mehrere Studien, die im gleichen Anwendungsgebiet durchgeführt wurden und die die gleiche Fragestellung adressieren, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und so die Ergebnissicherheit im Vergleich zur Betrachtung der Einzelstudien zu erhöhen.

Sofern die identifizierten Studien eine gleiche Fragestellung aufweisen und hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulation, der Intervention sowie der Vergleichstherapie, der erhobenen Endpunkte und des Studiendesigns vergleichbar sind, sollte eine meta-analytische Zusammenfassung der eingeschlossenen Studien durchgeführt werden.

Zur Durchführung von Meta-Analysen können grundsätzlich die folgenden beiden Ansätze herangezogen werden: So kann zum einen eine Meta-Analyse unter Verwendung von bereits aggregierten Daten erfolgen. Hierbei ergibt sich der Gesamteffekt aus den in den einzelnen Studien gemessenen Effektstärken unter Berücksichtigung der jeweiligen Fallzahlen und der Varianz [12, 54]. Zum anderen besteht die Möglichkeit, eine Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (*Individual Patient Data*, IPD) durchzuführen. Hier erfolgt die Berechnung des Gesamteffekts unter Berücksichtigung der auf Patientenebene erhobenen verfügbaren Daten der einzelnen, einzuschließenden Studien. Dabei kann eine IPD-Meta-Analyse gegenüber einer Meta-Analyse, die auf aggregierten Daten basiert, effizienter sein und es ermöglichen, komplexere Fragestellungen zu beantworten [54]. Zusätzlich weisen Analysen, die auf aggregierten Daten basieren, eine Anfälligkeit für Verzerrungen auf, dagegen besitzen Analysen, die auf individuellen Patientendaten basieren, eine höhere Aussagekraft [12]. In

---

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

diesem Dossier soll daher bevorzugt eine Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten berechnet werden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse sollen anschließend mittels Forest Plots unter Angabe der jeweiligen gepoolten Effektschätzer inklusive der Konfidenzintervalle graphisch dargestellt werden [12]. Den Vorgaben des G-BA und des IQWiG folgend, sollte beim Vorliegen von weniger als fünf eingeschlossenen Studien eine Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt unter Verwendung der inversen Varianzmethode durchgeführt werden [12]. Dabei kann generell eine geringe Heterogenität der Studien angenommen werden, sofern das Design der Studien, die meta-analytisch zusammengefasst werden, (möglichst) identisch ist.

#### *Methodik der in diesem Dossier dargestellten Meta-Analyse*

Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet werden die beiden 24-wöchigen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 zur Nutzenbewertung herangezogen und meta-analytisch zusammengefasst. Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind dabei aufgrund ihrer identischen Fragestellung, der eingeschlossenen Patientenpopulation, der Intervention sowie der Vergleichstherapie, der erhobenen Endpunkte und des Studiendesigns für eine Zusammenfassung ihrer Ergebnisse mittels einer Meta-Analyse geeignet (für Details zu Studiendesign und Patientencharakteristika siehe Anhang 4-E sowie Abschnitt 4.3.1.2).

Die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wurden mittels einer einstufigen IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt zusammengefasst. Zur Berechnung der einstufigen IPD-Meta-Analyse wurden die individuellen Patientendaten der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 zu einem gemeinsamen Datenpool zusammengefügt. Dieses Vorgehen ist sinnvoll, da es sich bei SPIRIT 1 und SPIRIT 2 um Design-identische Studien handelt. Die Studien wurden dabei als Effekt im Modell zusätzlich aufgenommen, um deren Einfluss zu berücksichtigen. Dieses Vorgehen entspricht dem gegenwärtigen Gold-Standard [55, 56].

Im Rahmen der für die Meta-Analyse durchgeführten Responder-Analysen wurde zur Berechnung des *Odds Ratio* (OR) eine logistische Regression durchgeführt. Das OR wurde dabei nach Studie, Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert. Bei Endpunkten zur Beurteilung der blutungsbedingten Schmerzen, des nicht-menstruellen Beckenschmerzen sowie des Gesamt-Beckenschmerzes, die mittels der Numerischen Rating-Skala (NRS) erfasst wurden, wurde das OR zusätzlich nach dem entsprechenden Ausgangswert auf der NRS adjustiert. Bei Endpunkten, die den Opioidbedarf/Analgetikabedarf beurteilen, wurde das OR zusätzlich nach Opioidbedarf/Analgetikabedarf zu Baseline adjustiert. Dagegen wurde im Rahmen der Subgruppenanalysen aufgrund der tlw. niedrigen Patientenzahlen nicht nach Ausgangswert auf der NRS adjustiert. Das Relative Risiko (RR) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Bei Endpunkten, die den Opioidbedarf/Analgetikabedarf beurteilen, wurde

das RR zusätzlich nach Opioidbedarf/Analgetikabedarf zu Baseline adjustiert; dies trifft allerdings nicht für die Subgruppenanalysen zu. Die Risikodifferenz (RD) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Bei Endpunkten, die den Opioidbedarf/Analgetikabedarf beurteilen, wurde die RD zusätzlich nach Opioidbedarf/Analgetikabedarf zu Baseline adjustiert (nicht zutreffend für die durchgeführten Subgruppenanalysen). Der angegebene p-Wert wurde jeweils basierend auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Bei Endpunkten, die den Opioidbedarf/Analgetikabedarf beurteilen, wurde der p-Wert zusätzlich nach Opioidbedarf/Analgetikabedarf zu Baseline adjustiert. Für die Subgruppenanalysen wurde der Opioidbedarf/Analgetikabedarf jedoch nicht berücksichtigt. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.

Für kontinuierliche Variablen wurden Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wurde über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe für die Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo. Für Endpunkte, die nur zu Baseline und zu einem weiteren Zeitpunkt erhoben wurden, wurde eine Varianzanalyse (ANCOVA) mit Studie, Behandlung, Visite, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als Kovariaten durchgeführt. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Dies trifft in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 für die VAS des EQ-5D-5L sowie für die Domäne „Berufstätigkeit“ des EHP-30-Fragebogens zu. Der EQ-VAS-Score sowie die Fragen zur „Berufstätigkeit“ des EHP-30-Fragebogens wurden nur während der Visite zu Woche 0 sowie während der Visite zu Woche 24 erhoben (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.8 und Abschnitt 394).

Im Zuge der meta-analytischen Zusammenfassung der identifizierten Studien soll den Anforderungen des G-BA und des IQWiG (Methodenpapier Version 7.0) entsprechend auch die Heterogenität der Studienergebnisse beurteilt werden: Um das Ausmaß der Heterogenität zu bestimmen, soll das Heterogenitätsmaß  $I^2$  berechnet werden [12]. Dabei erlaubt  $I^2$  wie im Methodenpapier (Version 7.0) des IQWiG ausgeführt, eine grobe Einschätzung der Heterogenität in die folgenden Kategorien: Wahrscheinlich unbedeutend [0 bis 40 %], mittelmäßig [30 bis 60 %], substantiell [50 bis 90 %] und erheblich [75 bis 100 %] [57].

Außerdem muss ein Heterogenitätstest basierend auf der Cochran's Q-Teststatistik durchgeführt werden: Bei einem p-Wert  $\geq 0,05$  ist von einer nicht bedeutsamen Heterogenität der Studienergebnisse auszugehen. Bei einem p-Wert  $< 0,05$  könnte eine bedeutsame Heterogenität vorliegen.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die im *Clinical Study Report* (CSR) der beiden 24-wöchigen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 dargestellten bzw. *post hoc* durchgeführten Sensitivitätsanalysen sind im Folgenden aufgeschlüsselt nach Endpunkten aufgeführt:

#### **Sensitivitätsanalysen der Wirksamkeitsendpunkte**

*Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte zur Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen sowie der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (gemessen anhand der numerischen Rating-Skala (NRS))*

Für die beiden Responder-Analysen zur Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.1) sowie der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2.1) bei denen es sich jeweils um zusammengesetzte Endpunkte handelt, wurden gemäß den Vorgaben des G-BA und des IQWiG Sensitivitätsanalysen zu den Einzelkomponenten durchgeführt. Zusätzlich wurden jeweils für die betreffende Einzelkomponente (jeweils Komponente 2, vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.1a bzw. Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2.1a) dieser Endpunkte *post hoc* Sensitivitätsanalysen berechnet. Für die Sensitivitätsanalysen wurden nur Patientinnen mit einem Ausgangswert von  $< 2,8$  Punkten auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.1a) bzw. Patientinnen mit einem Ausgangswert von  $< 2,1$  Punkten auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2.1a) berücksichtigt.

Darüber hinaus wurden jeweils die folgenden Sensitivitätsanalysen für diese beiden Endpunkte durchgeführt:

- Sensitivitätsanalyse 1: *Non-Responder*
  - Eine Patientin wird als Non-Responder betrachtet, wenn
    - die Patientin die Studienmedikation während der ersten 12 Wochen aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UE) oder mangelnder Wirksamkeit absetzt, oder
    - die Patientin die Studienmedikation innerhalb der ersten 5 Wochen aus einem beliebigen Grund absetzt.
  - Bei allen anderen Patientinnen wird der Responder-Status anhand der vorliegenden Werte zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung (*End of Treatment*, EOT) auf dieselbe Weise wie in der primären Analyse ermittelt.
- Sensitivitätsanalyse 2: Completers-Population
  - Die Completers-Population ist definiert als Patientinnen der mITT-Population, die die 24-wöchige Studienbehandlung abgeschlossen haben.
- Sensitivitätsanalyse 3: Per-Protocol-Population
  - Die Per-Protocol-Population ist definiert als Patientinnen der mITT-Population, die keine der angegebenen wichtigen Protokollabweichungen aufweisen (siehe Abschnitt 5.3 des SAP).
- Sensitivitätsanalyse 4: Multiple Imputation
  - Hier wird eine multiple Imputation (Markov-Chain-Monte-Carlo-Imputation) verwendet, um fehlende oder unvollständige Werte zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung (*End of Treatment*, EOT) zu imputieren.
- Sensitivitätsanalyse 5: Ausschließlich beobachtete Werte
  - Die Endpunkte werden anhand der beobachteten Werte analysiert, d. h. ohne Imputation fehlender Werte.

### **Sensitivitätsanalysen für Sicherheitsendpunkte**

Gemäß den Anforderungen des G-BA werden im vorliegenden Dossier Sensitivitätsanalysen für die Gesamtraten der UE, der schweren UE, sowie der SUE dargestellt. Dabei wurden Endometriose-bedingte Schmerzen von den Analysen ausgeschlossen, da diese Ereignisse bereits im Rahmen der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte erhoben und berichtet wurden. Außerdem wurde Endometriose selbst für diese Analysen nicht berücksichtigt. Daher wurden für die Sensitivitätsanalysen die hier aufgelisteten PT von den Analysen ausgeschlossen:

- Dysurie
- Beckenschmerz
- Dyspareunie
- Endometriose
- Dysmenorrhoe
- Uterusschmerz

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

#### Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Für die Nutzenbewertung der Relugolix-Kombinationstherapie wurden die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sowie deren Meta-Analyse herangezogen. Die Ergebnisse der Studien wurden im Rahmen von Subgruppenanalysen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Im statistischen Analyseplan (SAP) sind für die beiden primären Endpunkte *a priori*

Subgruppenanalysen gelistet, diese präspezifizierten Subgruppenanalysen wurden *post hoc* für alle patientenrelevanten Endpunkte berechnet.

Die folgenden Subgruppenanalysen waren im SAP präspezifiziert:

- Alter I (< 35 Jahre /  $\geq$  35 Jahre)

*Begründung der Wahl des Trennpunktes:*

Bei der Endometriose handelt es sich um eine Erkrankung, die am häufigsten im Alter zwischen 20 und 50 Jahren auftritt (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2) [58]. Ein Alter von 35 Jahren entspricht dem mittleren Wert innerhalb dieser Altersspanne und stellt somit einen sinnvollen Trennpunkt dar.

- Alter II (< 30 Jahre / 30 – < 35 Jahre / 30 – < 35 Jahre /  $\geq$  40 Jahre)

*Begründung der Wahl der Trennpunkte:*

Zusätzlich zur Subgruppenanalyse „Alter I“ wurde eine zweite Subgruppenanalyse hinsichtlich des Alters mit kleinschrittigen Trennpunkten definiert. Diese explorative Subgruppenanalyse ermöglicht eine zusätzliche, differenzierte Betrachtung des Faktors Alter.

- Body-Mass-Index I (BMI, kg/m<sup>2</sup>) (< 30 /  $\geq$  30)

*Begründung der Wahl des Trennpunktes:*

Ab einem BMI von 30 kg/m<sup>2</sup> gelten Personen gemäß der Klassifizierung der *World Health Organization* (WHO) als adipös. Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass ein erhöhter BMI mit einem geringeren Endometrioserisiko verbunden sein könnte [59, 60].

- BMI II (kg/m<sup>2</sup>) (< 18,5 / 18,5 – < 25 / 25 – < 30 / 30 – < 35 / 35 – < 40 /  $\geq$  40)

*Begründung der Wahl der Trennpunkte:*

Zusätzlich zur Subgruppenanalyse „BMI I“ wurde eine zweite Subgruppenanalyse hinsichtlich des Alters mit kleinschrittigen Trennpunkten definiert. Diese explorative Subgruppenanalyse ermöglicht eine zusätzliche, differenzierte Betrachtung des Faktors BMI.

- Ethnie (schwarz bzw. afroamerikanisch / weiß / andere)

- Region I (Nordamerika / Rest der Welt)

Aufgrund von meist zu geringen Patientenzahlen pro Studienzentrum bzw. pro Land sollen die Faktoren Zentrums- und Ländereffekte im hier vorliegenden Dossier auf Basis der Subgruppe Region I (bzw. Region II, die *post hoc* ergänzt wurde; siehe nachfolgenden Abschnitt) operationalisiert werden.

- Nierenfunktion gemessen anhand der Kreatin-Clearance (ml/min) ( $\geq 60 - < 90 / \geq 90$ )

*Begründung der Wahl des Trennpunktes:*

Die Kreatinin-Clearance ist ein etabliertes klinisches Verfahren zur Beurteilung der Nierenfunktion. Ein niedriger Wert deutet auf eine eingeschränkte Nierenfunktion hin. Dagegen ist ab einer Kreatin-Clearance von  $\geq 90$  ml/min davon auszugehen, dass keine akute Funktionsstörung der Nieren vorliegt [61]. Hierbei ist zu beachten, dass bei Patientinnen mit mäßiger oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion die Exposition von Relugolix erhöht sein kann, eine Dosisanpassung ist allerdings nicht erforderlich [10].

- Krankheitsschwere:

- Zeit seit chirurgischer Diagnosestellung I ( $< 5$  Jahre /  $\geq 5$  Jahre)

*Begründung der Wahl des Trennpunktes:*

Während zu Beginn der Erkrankung die Schmerzen zunächst vor allem zyklisch auftreten, können diese bei unzureichendem Therapieansprechen /ausbleibender Therapie chronifizieren [14, 62]. Infolge dieser chronischen Schmerzen besteht das zunehmende Risiko, dass die Patientinnen eine Schmerzstörung mit sowohl somatischen als auch psychischen Faktoren entwickeln [14]. Weiterhin gilt es zu berücksichtigen, dass die Patientinnen mit zunehmender Krankheitsdauer meist bereits verschiedene Therapieversuche zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingter Schmerzen, einschließlich der operativen Entfernung von Endometrioseherden, durchlaufen haben. Dabei können als Folge von chirurgischen Eingriffen Verwachsungen (Adhäsionen) entstehen, die je nach Lokalisation ebenfalls starke Unterbauchschmerzen verursachen können [63]. Insgesamt ergibt sich so im Verlauf der Erkrankung bei unzureichendem Therapieerfolg oft eine zunehmend komplexe Schmerzstörung, die nur schwer zu therapieren ist [14].

- Zeit seit chirurgischer Diagnosestellung II ( $< 2$  Jahre /  $2 - 5$  Jahre  $\geq 5$  Jahre)

*Begründung der Wahl der Trennpunkte:*

Zusätzlich zur Subgruppenanalyse „Zeit seit chirurgischer Diagnosestellung I“ wurde eine zweite Subgruppenanalyse hinsichtlich der Zeit der Diagnosestellung mit kleinschrittigen Trennpunkten definiert. Diese explorative Subgruppenanalyse ermöglicht eine zusätzliche, differenzierte Betrachtung dieses Faktors. So wurde beschrieben, dass bereits nach einer Schmerzdauer von 2 Jahren morphologische Veränderungen in der schmerzverarbeitenden Hirnsubstanz von betroffenen Patientinnen festgestellt werden können [64, 65].

- Schmerz:

- Blutungsbedingte Schmerzen (gemessen anhand der NRS) zu Baseline ( $< 7 / \geq 7$ )

- Nicht-menstruelle Beckenschmerzen (gemessen anhand der NRS) zu Baseline ( $< 4 / 4 - 7 / \geq 7$ )

*Begründung der Wahl der Trennpunkte:*

Bei der Verwendung der numerischen Rating-Skala für Schmerzen entspricht ein Wert von 0 keinem Schmerz und Werte zwischen 1 und 3 werden als leichter Schmerz eingestuft. Werte zwischen 4 und 6 werden als moderater und zwischen 7 und 10 als schwerwiegender Schmerz eingestuft [66]. Die hier genannte Unterteilung wurde gewählt, um zu überprüfen, ob eine Effektmodifikation abhängig von der Ausprägung der Endometriose-bedingten Schmerzen besteht.

### **Post hoc definierte Subgruppenanalysen**

Zusätzlich zu den präspezifizierten Subgruppenanalysen wurden die folgenden Subgruppenanalysen *post hoc* festgelegt:

- Region II (Europa / Rest der Welt)

Region II wurde *post hoc* ergänzt, um potenzielle Effektmodifikationen zu untersuchen, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext einschränken könnten.

- Krankheitsschwere:
  - rASRM-Stadium (I minimal, II gering, III mäßig, IV schwer)
- Krankengeschichte:
  - Patientinnen mit mindestens einem chirurgischen Eingriff/Prozedur zur Behandlung der Endometriose (ja / nein)
  - Patientinnen mit vorheriger medikamentöser Therapie zur Behandlung der Endometriose (ja / nein)
  - Patientinnen mit vorheriger hormoneller Therapie zur Behandlung der Endometriose (ja / nein)
  - Patientinnen mit vorheriger Therapie mit Dienogest oder einem GnRH-Rezeptoragonisten zur Behandlung der Endometriose (ja / nein)

### **Methodik der Subgruppenanalysen**

Gemäß den Vorgaben des G-BA werden Subgruppenanalysen für die dargestellten patientenrelevanten Endpunkte auf Ebene der Meta-Analyse durchgeführt. In den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 waren Subgruppen-Analysen nur für die beiden primären Endpunkte spezifiziert. Alle hier genannten Subgruppen wurden für die Subgruppenanalyse berücksichtigt, fehlende Subgruppenanalysen wurden *post hoc* durchgeführt. Den in Abschnitt 4.3.1.3.2 genannten Kriterien folgend wurden die angegebenen Grenzwerte hinsichtlich der Patientenzahl sowie der Ereignisanzahl auf Ebene der meta-analytischen Zusammenfassung angewendet.

Subgruppenanalysen für die UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE) wurden gemäß den Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.2 nach SOC und PT nur dargestellt, wenn die Ergebnisse der UE-Gesamtraten nach SOC und PT auf Ebene der Meta-Analyse für die Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Effekt zeigten.

Um zu beurteilen, ob eine Effektmodifikation vorliegt, wurde für jede Subgruppenanalyse *post hoc* ein Interaktions-p-Wert berechnet. Gemäß IQWiG-Methodenpapier gilt ein Test dann als signifikant, wenn der Interaktions-p-Wert  $< 0,05$  ist. In diesem Fall kann eine Effektmodifikation vorliegen, die Ergebnisse werden dann in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Dagegen gilt bei einem p-Wert  $\geq 0,05$  die Effektmodifikation für die entsprechende Subgruppe als nicht belegt, in diesem Fall werden die Subgruppenanalysen in Modul 4 in Anhang 4-G abgelegt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

---

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

---

<sup>12</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für den Nachweis des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie werden die direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 herangezogen, die gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV jeweils der Evidenzstufe Ib entsprechen. Darüber hinaus wird im Rahmen dieses Dossiers deren meta-analytische Zusammenfassung dargestellt. Somit erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis dieser Studien sowie ihrer meta-analytische Zusammenfassung. Auf die Vorlage von indirekten Vergleichen wird daher verzichtet.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
TAK-385/CCT-101 (NCT01458301)	supportiv	nein	abgeschlossen	12 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relugolix 10 mg Tablette (einmal täglich) + Leuprorelin-Placebo (alle 4 Wochen subkutan)</li> <li>• Relugolix 20 mg Tablette (einmal täglich) + Leuprorelin-Placebo (alle 4 Wochen subkutan)</li> <li>• Relugolix 40 mg Tablette (einmal täglich) + Leuprorelin-Placebo (alle 4 Wochen subkutan)</li> <li>• Leuprorelin (alle 4 Wochen, 3,75 mg subkutan) + Relugolix-Placebo-Tablette (einmal täglich)</li> <li>• Relugolix-Placebo-Tablette (einmal täglich) + Leuprorelin-Placebo (alle 4 Wochen subkutan)</li> </ul>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
TAK-385/OCT-101 (NCT01452685)	supportiv	nein	abgeschlossen	12 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relugolix 10 mg Tablette (einmal täglich) + Leuprorelin-Placebo (alle 4 Wochen subkutan);</li> <li>• Relugolix 20 mg Tablette (einmal täglich) + Leuprorelin-Placebo (alle 4 Wochen subkutan);</li> <li>• Relugolix 40 mg Tablette (einmal täglich) + Leuprorelin-Placebo (alle 4 Wochen subkutan);</li> <li>• Leuprorelin (alle 4 Wochen, 3,75 mg subkutan) + Relugolix-Placebo-Tablette (einmal täglich);</li> <li>• Relugolix-Placebo-Tablette (einmal täglich) + Leuprorelin-Placebo (alle 4 Wochen subkutan)</li> </ul>
TAK-385/3A (NCT03931915)	supportiv	nein	abgeschlossen	24 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relugolix 40 mg Tablette (einmal täglich) + Leuprorelin-Placebo (alle 4 Wochen subkutan);</li> <li>• Leuprorelin (alle 4 Wochen, 3,75 mg bzw. 1,88 mg subkutan) + Relugolix-Placebo-Tablette (einmal täglich)</li> </ul>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
SPiRiT 1 (MVT-601-3101, NCT03204318)	ja	nein	abgeschlossen	24 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg für 24 Wochen;</li> <li>• Relugolix 40 mg Tablette plus eine Placebo-Kapsel für 12 Wochen, gefolgt von Relugolix 40 mg Tablette plus einer Kapsel, die eine Tablette mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg enthält, für 12 Wochen;</li> <li>• Relugolix-Placebo-Tablette plus eine Placebo-Kapsel für 24 Wochen</li> </ul>
SPiRiT 2 (MVT-601-3102, NCT03204331)	ja	nein	abgeschlossen	24 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg für 24 Wochen;</li> <li>• Relugolix 40 mg Tablette plus eine Placebo-Kapsel für 12 Wochen, gefolgt von Relugolix 40 mg Tablette plus einer Kapsel, die eine Tablette mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg enthält, für 12 Wochen;</li> <li>• Relugolix-Placebo-Tablette plus eine Placebo-Kapsel für 24 Wochen</li> </ul>

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die in Tabelle 4-12 dargestellten Informationen bilden den Studienstatus zum 12.10.2023 ab.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
TAK-385/CCT-101	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ausschlussgrund A2 (Intervention):</b> In der Studie wurde Relugolix 40 mg als Monotherapie eingenommen. Dies entspricht nicht der Zulassung. Die Zulassung gilt für die Relugolix-Kombinationstherapie bestehend aus Relugolix, E2 und NETA. Außerdem wurden Dosierungen von 10 mg und 20 mg Relugolix getestet, diese Dosierungen entsprechen nicht der Zulassung.</li> <li>• <b>Ausschlussgrund A7 (Behandlungsdauer):</b> Die Studiendauer beträgt nur 12 Wochen statt der Mindeststudiendauer von 24 Wochen.</li> </ul>
TAK-385/OCT-101	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ausschlussgrund A2 (Intervention):</b> In der Studie wurde Relugolix 40 mg als Monotherapie eingenommen. Dies entspricht nicht der Zulassung. Die Zulassung gilt für die Relugolix-Kombinationstherapie bestehend aus Relugolix, E2 und NETA. Außerdem wurden Dosierungen von 10 mg und 20 mg Relugolix getestet, diese Dosierungen entsprechen nicht der Zulassung.</li> <li>• <b>Ausschlussgrund A7 (Behandlungsdauer):</b> Die Studiendauer beträgt nur 12 Wochen statt der Mindeststudiendauer von 24 Wochen.</li> </ul>
TAK-385/3A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ausschlussgrund A2 (Intervention):</b> In der Studie wurde Relugolix 40 mg als Monotherapie eingenommen. Dies entspricht nicht der Zulassung. Die Zulassung gilt für die Relugolix-Kombinationstherapie bestehend aus Relugolix, E2 und NETA.</li> </ul>

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach*

*Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

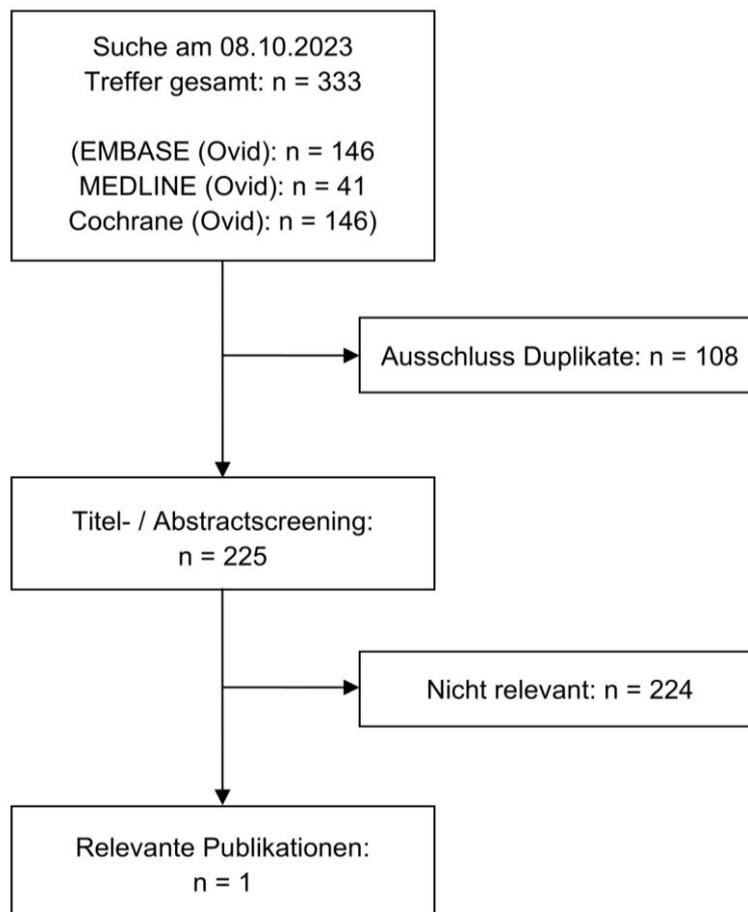


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Am 08.10.2023 wurde eine bibliographische Literaturrecherche für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie durchgeführt. Die für die jeweiligen Datenbanken angepasste Suchstrategie ist in Anhang 4-A dokumentiert.

Es wurden insgesamt 333 Treffer identifiziert. Hiervon wurden 108 Treffer ausgeschlossen, da es sich bei ihnen um Dubletten handelte. Von den verbliebenen 225 Publikationen wurden 224 Publikationen mittels Titel- und Abstractscreening auf Basis der prädefinierten Ein- bzw. Ausschlusskriterien ausgeschlossen (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3). Insgesamt wurde somit 1 relevanter Treffer identifiziert (Abbildung 4-1). Dabei handelt es sich um die Publikation der pivotalen Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 [38].

#### **4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SPIRIT 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• clinicaltrials.gov NCT03204318 [67]</li> <li>• EU-CTR 2017-001588-19 [68]</li> <li>• WHO ICTRP NCT03204318 [69]</li> </ul>	ja	ja	abgeschlossen
SPIRIT 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• clinicaltrials.gov NCT03204331 [70]</li> <li>• EudraCT 2017-001632-19 [71]</li> <li>• WHO ICTRP NCT03204331 [72]</li> </ul>	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Suche nach RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie in Studienregistern wurde am 08.10.2023 durchgeführt. Die jeweilige Suchstrategie ist in Anhang 4-B dokumentiert.

Für die in diesem Anwendungsgebiet relevanten Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wurden bei der am 08.10.2023 durchgeführten Suche auf dem Suchportal der EMA keine relevanten Einträge gefunden. Bei einer ebenfalls am 08.10.2023 durchgeführten Suche in der AMIce-Datenbank wurden keine Informationen zu den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 identifiziert.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) und ob die Studie auch*

durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
SPIRIT 1	-	-	-	-
SPIRIT 2	-	-	-	-

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-15 geben den Stand vom 08.10.2023 wieder. Es konnten keine relevanten Treffer zu den bereits identifizierten Studien identifiziert werden.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie

eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
SPIRI 1	ja	nein	ja	ja [73]	ja [67-69]	ja [38]
SPIRI 2	ja	nein	ja	ja [74]	ja [70-72]	ja [38]
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<b>SPIRIT 1</b>	Phase III (RCT), doppelblind, parallel, international, randomisiert, placebokontrolliert	Erwachsene Frauen zwischen 18 und 50 Jahren mit Endometriose- bedingten Schmerzen, bei denen die Diagnose Endometriose innerhalb der letzten 10 Jahre chirurgisch oder mittels direkter Visualisierung und/ oder histologischer Bestätigung erfolgte.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relugolix + E2 / NETA (Relugolix-Kombinations-therapie): N = 212</li> <li>• Relugolix + verzögert E2 / NETA: N = 213<sup>a</sup></li> <li>• Placebo: N = 213</li> </ul>	<p><b>Screening:</b> Die Screening-Visite fand bis zu 15 Tage vor Beginn der Run-In-Phase statt.</p> <p><b>Run-In-Phase:</b> Die Run-In-Phase mit insgesamt 35 Tagen<sup>b</sup> (bis zum Tag vor der ersten Dosis der randomisierten Studienmedikation) diente zur Ermittlung der Baseline-Werte für die jeweiligen Schmerzformen (blutungsbedingte Schmerzen, nicht-menstruelle Beckenschmerzen, Dyspareunie); einfachblinde Studienphase: Relugolix Placebo-Tablette plus eine Placebo-Kapsel einmal täglich</p>	Multizentrisch: Argentinien, Belgien, Bulgarien, Kanada, Tschechien, Finnland, Ungarn, Polen, Portugal, Südafrika, Spanien, Ukraine, USA 9/2017 – 06/2020	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion blutungsbedingter Schmerzen</li> <li>• Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen</li> </ul> <p><b>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes</li> <li>• Reduktion der Dyspareunie</li> <li>• Reduktion des Analgetikabedarfs</li> <li>• <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC)</li> <li>• Funktionelle Beeinträchtigung</li> </ul>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte	
				<p><b>Behandlungsphase:</b> Die randomisierte Behandlungsphase umfasst insgesamt 24 Wochen. Die Baseline-Visite fand an Tag 1 statt, gefolgt von Visiten zu Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 24.</p> <p><b>Follow-Up-Phase:</b> Umfasst eine Visite circa 30 Tage nach Abschluss der Behandlungsphase. Alternativ konnten Patientinnen nach Abschluss der Behandlungsphase direkt an der einarmigen Verlängerungsstudie (SPIRIT EXTENSION, MVT-601-3103) teilnehmen.</p>			<p>gemessen anhand der B&amp;B-Skala</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EQ-5D-5L VAS</li> <li>• EHP-30-Fragebogen</li> </ul> <p><b>Sicherheitsendpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE, differenziert nach Schweregrad</li> <li>• Schwerwiegende UE</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund von UE</li> <li>• UE von besonderem Interesse (Knochengesundheit, Lebererkrankungen, Stoffwechsellstörungen, Vasomotorische Symptome, Stimmungsschwankungen)</li> </ul>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>SPIRIT 2</b>	Phase III (RCT), doppelblind, parallel, international, randomisiert, placebokontrolliert	Erwachsene Frauen zwischen 18 und 50 Jahren mit Endometriose-bedingten Schmerzen, bei denen die Diagnose Endometriose innerhalb der letzten 10 Jahre chirurgisch oder mittels direkter Visualisierung und/ oder histologischer Bestätigung erfolgte.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relugolix + E2 / NETA (Relugolix-Kombinations-therapie): N = 208</li> <li>• Relugolix + verzögert E2 / NETA: N = 207<sup>a</sup></li> <li>• Placebo: N = 208</li> </ul>	<p><b>Screening:</b> Die Screening-Visite fand bis zu 15 Tage vor Beginn der Run-In-Phase statt.</p> <p><b>Run-In-Phase:</b> Die Run-In-Phase mit insgesamt 35 Tagen<sup>b</sup> (bis zum Tag vor der ersten Dosis der randomisierten Studienmedikation) diente zur Ermittlung der Baseline-Werte für die jeweiligen Schmerzformen (blutungsbedingte Schmerzen, nicht-menstruelle Beckenschmerzen, Dyspareunie); einfachblinde Studienphase: Relugolix Placebo-Tablette plus eine Placebo-Kapsel einmal täglich</p> <p><b>Beandlungsphase:</b> Die randomisierte Behandlungsphase umfasst insgesamt 24 Wochen. Die Baseline-Visite fand an Tag 1 statt, gefolgt von Visiten zu Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 24.</p>	Multizentrisch: Australien, Brasilien, Chile, Tschechien, Georgien, Italien, Neuseeland, Polen, Rumänien, Schweden, USA 9/2017 – 04/2020	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion blutungsbedingter Schmerzen</li> <li>• Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen</li> </ul> <p><b>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes</li> <li>• Reduktion der Dyspareunie</li> <li>• Reduktion des Analgetikabedarfs</li> <li>• <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC)</li> <li>• Funktionelle Beeinträchtigung gemessen anhand der B&amp;B-Skala</li> <li>• EQ-5D-5L VAS</li> <li>• EHP-30-Fragebogen</li> </ul> <p><b>Sicherheitsendpunkte</b></p>
-----------------	--	--	--	---	---	---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p><b>Follow-Up-Phase:</b> Umfasst eine Visite circa 30 Tage nach Abschluss der Behandlungsphase. Alternativ konnten Patientinnen nach Abschluss der Behandlungsphase direkt an der einarmigen Verlängerungsstudie (SPIRIT EXTENSION, MVT-601-3103) teilnehmen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UE, differenziert nach Schweregrad</li> <li>• Schwerwiegende UE</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund von UE</li> <li>• UE von besonderem Interesse (Knochengesundheit, Lebererkrankungen, Stoffwechselfstörungen, Vasomotorische Symptome, Stimmungsschwankungen)</li> </ul>	
<p>a: Die Dosierung in diesem Studienarm entspricht nicht den Angaben in der SmPC, daher werden die Ergebnisse dieses Studienarms nicht im Dossier dargestellt. b: Aus logistischen Gründen (z. B. Notwendigkeit einer erneuten Endometriumbiopsie) oder aufgrund einer unzureichenden Anzahl von NRS-Werten für die blutungsbedingten Schmerzen während der Run-In-Tage R1–R35, konnte die Run-In-Phase mit Genehmigung des Sponsors um bis zu 35 Tage verlängert werden (d. h. bis zum Run-In-Tag R70).</p>						

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relugolix-Kombinationstherapie	Placebo	ggf. weitere Spalten mit <i>Behandlungscharakteristika</i> z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der <i>Run-in-Phase</i> etc.
SPIRIT 1/ SPIRIT 2	<p><b>Behandlungsphase:</b> Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg, orale Einnahme, einmal täglich</p>	<p><b>Behandlungsphase:</b> Relugolix Placebo-Tablette plus eine Placebo-Kapsel für 24 Wochen, orale Einnahme, einmal täglich</p>	<p><b>Run-In-Phase:</b> Relugolix-Placebo-Tablette plus eine Placebo-Kapsel, orale Einnahme, einmal täglich</p> <p><b>Run-In-Phase und Behandlungsphase:</b> Bedarfsmedikation (in beiden Studienarmen erlaubt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgetika zur Behandlung der Endometriose-bedingten Schmerzen <sup>a</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Erstlinientherapie:</i> Ibuprofen (200 mg)</li> <li>○ <i>Zweitlinientherapie:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fixkombination aus Tramadol (37,5 mg)/ Paracetamol (325 mg)</li> <li>- Tramadol (50 mg)</li> <li>- Codein (30 mg)</li> <li>- Fixkombination aus Codein (30 mg)/ Paracetamol (300 mg)</li> <li>- Fixkombination aus Codein (30 mg)/ Paracetamol (500 mg)</li> <li>- Fixkombination aus Codein (15 mg)/ Paracetamol (500 mg)</li> <li>- Fixkombination aus Hydrocodon (5 mg)/ Paracetamol<sup>16</sup> (325 mg)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Wenn eine Patientin während der Studie unkontrollierte Endometriose-bedingte Schmerzen entwickelte, obwohl sie die für die Studie spezifizierten Analgetika einnahm bzw. die Patientin eine Unverträglichkeit gegenüber eines der für die Studie spezifizierten Analgetika entwickelte, wurde der medizinische Monitor kontaktiert.</li> <li>• Die kurzzeitige Anwendung von nicht in den Studien 1 und SPIRIT 2 aufgeführten Analgetika zur</li> </ul>

<sup>16</sup> In Nordamerika wird Paracetamol üblicherweise als Acetaminophen bezeichnet.

	Behandlung eines gleichzeitigen Ereignisses (z. B. einer Verletzung oder Operation) war bei Bedarf erlaubt. Solche Ereignisse sollten als unerwünschte Ereignisse gemeldet werden.
a: Die Anzahl der eingenommenen Tabletten musste dabei im elektronischen Tagebuch vermerkt werden. Die Prüfarzt*innen sollten die Patientinnen über die korrekte Einnahme der Tabletten unterrichten (d. h. Anzahl der Tabletten pro Dosis, Häufigkeit der Einnahme, maximale Anzahl von Tabletten pro Tag).	

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SPIRIT 1		SPIRIT 2	
	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 212)	Placebo (N = 212)	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 206)	Placebo (N = 204)
<b>Alter [Jahre]</b>				
MW (SD)	33,9 (6,30)	34,2 (6,56)	33,8 (6,73)	33,6 (6,49)
Median	34,0	34,5	34,0	34,0
Min; Max	18,0; 49,0	19,0; 49,0	20,0; 49,0	18,0; 50,0
<b>Altersgruppen I [n (%)]</b>				
< 35 Jahre	108 (50,9 %)	106 (50,0 %)	115 (55,8 %)	110 (53,9 %)
≥ 35 Jahre	104 (49,1 %)	106 (50,0 %)	91 (44,2 %)	94 (46,1 %)
<b>Altersgruppen II [n (%)]</b>				
< 30 Jahre	50 (23,6 %)	55 (25,9 %)	58 (28,2 %)	58 (28,4 %)
35 – < 35 Jahre	58 (27,4 %)	51 (24,1 %)	57 (27,7 %)	52 (25,5 %)
35 – < 40 Jahre	58 (27,4 %)	56 (26,4 %)	48 (23,3 %)	57 (27,9 %)
≥ 40 Jahre	46 (21,7 %)	50 (23,6 %)	43 (20,9 %)	37 (18,1 %)
<b>Ethnie [n (%)]</b>				
Indigene Völker Amerikas/Alaskas	0	0	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
Asiatisch	0	0	0	0
Schwarz oder afro-amerikanisch	13 (6,1 %)	12 (5,7 %)	14 (6,8 %)	12 (5,9 %)
Einheimische Hawaiianer oder andere Pazifinsulaner	0	0	0	1 (0,5 %)

	SPIRIT 1		SPIRIT 2	
	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 212)	Placebo (N = 212)	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 206)	Placebo (N = 204)
Weiß	194 (91,5 %)	193 (91,0 %)	186 (90,3 %)	183 (89,7 %)
Andere	1 (0,5 %)	4 (1,9 %)	3 (1,5 %)	5 (2,5 %)
Mehrere	4 (1,9 %)	3 (1,4 %)	2 (1,0 %)	2 (1,0 %)
Unbekannt	0	0	0	0
<b>Ethnizität [n (%)]</b>				
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	13 (6,1 %)	17 (8,0 %)	30 (14,6 %)	36 (17,6 %)
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikanisch	198 (93,4 %)	195 (92,0 %)	175 (85,0 %)	167 (81,9 %)
Unbekannt	1 (0,5 %)	0	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
<b>Region [n (%)] I</b>				
Nordamerika	40 (18,9 %)	40 (18,9 %)	50 (24,3 %)	49 (24,0 %)
Rest der Welt	172 (81,1 %)	172 (81,1 %)	156 (75,7 %)	155 (76,0 %)
<b>Region [n (%)] II</b>				
Europa	146 (68,9 %)	143 (67,5 %)	124 (60,2 %)	122 (59,8 %)
Rest der Welt (inkl. Nordamerika)	66 (31,1 %)	69 (32,5 %)	82 (39,8 %)	82 (40,2 %)
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>				
MW (SD)	25,6 (5,98)	26,1 (6,44)	26,1 (6,45)	25,8 (6,00)
Median	24,0	23,9	24,6	24,5
Min; Max	17,1; 52,6	17,5; 58,6	17,5; 55,7	17,2; 49,3
<b>BMI-Kategorie [n (%)]</b>				
< 25 kg/m <sup>2</sup>	126 (59,4 %)	118 (55,7 %)	109 (52,9 %)	113 (55,4 %)
25 – < 30 kg/m <sup>2</sup>	45 (21,2 %)	49 (23,1 %)	51 (24,8 %)	38 (18,6 %)
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	41 (19,3 %)	45 (21,2 %)	46 (22,3 %)	53 (26,0 %)
<b>Zeit seit der chirurgischen Diagnose der Endometriose (Jahre)</b>				
MW (SD)	3,8 (3,20)	3,8 (3,27)	4,1 (3,46)	3,8 (3,02)
Median	3,0	3,3	3,4	3,2
Min; Max	0,1; 16,0	0,1; 15,4	0,1; 19,3	0,1; 15,4

	SPIRIT 1		SPIRIT 2	
	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 212)	Placebo (N = 212)	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 206)	Placebo (N = 204)
<b>Zeit seit der chirurgischen Diagnose der Endometriose I [n (%)]</b>				
< 5 Jahren	151 (71,2 %)	148 (69,8 %)	137 (66,5 %)	143 (70,1 %)
≥ 5 Jahren	61 (28,8 %)	64 (30,2 %)	69 (33,5 %)	61 (29,9 %)
<b>Zeit seit der chirurgischen Diagnose der Endometriose II [n (%)]</b>				
< 2 Jahren	82 (38,7 %)	78 (36,8 %)	65 (31,6 %)	73 (35,8 %)
2 – < 5 Jahren	69 (32,5 %)	70 (33,0 %)	72 (35,0 %)	70 (34,3 %)
≥ 5 Jahren	61 (28,8 %)	64 (30,2 %)	69 (33,5 %)	61 (29,9 %)
<b>NRS-Score für blutungsbedingte Schmerzen zu Baseline</b>				
MW (SD)	7,2 (1,70)	7,1 (1,66)	7,1 (1,57)	7,0 (1,57)
Median	7,4	7,3	7,0	7,0
Min; Max	1,5; 10,0	1,6; 10,0	2,2; 10,0	2,6; 10,0
<b>NRS-Score für blutungsbedingte Schmerzen zu Baseline I [n (%)]</b>				
< 7	84 (39,6 %)	90 (42,5 %)	92 (44,7 %)	96 (47,1 %)
≥ 7	128 (60,4 %)	122 (57,5 %)	114 (55,3 %)	108 (52,9 %)
<b>NRS-Score für blutungsbedingte Schmerzen zu Baseline II [n (%)]</b>				
< 4	8 (3,8 %)	8 (3,8 %)	9 (4,4 %)	4 (2,0 %)
4 – < 7	76 (35,8 %)	82 (38,7 %)	83 (40,3 %)	92 (45,1 %)
7 – 10	128 (60,4 %)	122 (57,5 %)	114 (55,3 %)	108 (52,9 %)
<b>NRS-Score für nicht-menstruelle Beckenschmerzen zu Baseline</b>				
MW (SD)	5,9 (1,96)	5,8 (1,81)	5,8 (1,94)	5,5 (1,94)
Median	6,0	6,0	5,9	5,8
Min; Max	1,8; 9,8	1,6; 10,0	1,7; 9,7	1,5; 9,7
<b>NRS-Score für nicht-menstruelle Beckenschmerzen zu Baseline I [n (%)]</b>				
< 4	43 (20,3 %)	43 (20,3 %)	42 (20,4 %)	45 (22,1 %)
≥ 4	169 (79,7 %)	169 (79,7 %)	164 (79,6 %)	159 (77,9 %)
<b>NRS-Score für nicht-menstruelle Beckenschmerzen zu Baseline II [n (%)]</b>				
< 4	43 (20,3 %)	43 (20,3 %)	42 (20,4 %)	45 (22,1 %)
4 – < 7	98 (46,2 %)	108 (50,9 %)	112 (54,4 %)	114 (55,9 %)
7 – 10	71 (33,5 %)	61 (28,8 %)	52 (25,2 %)	45 (22,1 %)
<b>NRS-Score für Dyspareunie zu Baseline</b>				
MW (SD)	5,6 (2,40)	5,4 (2,52)	5,4 (2,43)	5,1 (2,48)
Median	6,0	6,0	5,9	5,4
Min; Max	0,0; 10,0	0,0; 10,0	0,0; 10,0	0,0; 10,0

	SPIRIT 1		SPIRIT 2	
	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 212)	Placebo (N = 212)	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 206)	Placebo (N = 204)
<b>EHP-30: Schmerz zu Baseline</b>				
MW (SD)	58,3 (16,65)	55,5 (16,03)	56,2 (17,12)	55,0 (16,17)
Median	61,4	54,5	59,1	56,8
Min; Max	20,5; 100,0	6,8; 97,7	0,0; 100,0	4,5; 95,5
<b>EHP-30: Schmerz zu Baseline I [n (%)]</b>				
0 – < 25	7 (3,3 %)	5 (2,4 %)	9 (4,4 %)	7 (3,4 %)
25 – < 50	53 (25,0 %)	62 (29,2 %)	53 (25,7 %)	67 (32,8 %)
50 – < 75	114 (53,8 %)	119 (56,1 %)	113 (54,9 %)	113 (55,4 %)
75 – 100	34 (16,0 %)	22 (10,4 %)	28 (13,6 %)	17 (8,3 %)
Unbekannt	4 (1,9 %)	4 (1,9 %)	3 (1,5 %)	0
<b>Knochenmineraldichte L1 – L4 [g/cm<sup>2</sup>]</b>				
MW (SD)	1,143 (0,1512)	1,129 (0,1462)	1,158 (0,1584)	1,167 (0,1508)
Median	1,123	1,115	1,150	1,161
Min; Max	0,825; 1,698	0,853; 1,670	0,838; 1,606	0,840; 1,583
<b>Knochenmineraldichte Hüfte [g/cm<sup>2</sup>]</b>				
MW (SD)	0,971 (0,1227)	0,971 (0,1183)	0,989 (0,1401)	0,988 (0,1285)
Median	0,962	0,964	0,978	0,972
Min; Max	0,713; 1,400	0,714; 1,393	0,738; 1,400	0,700; 1,399
<b>Knochenmineraldichte Oberschenkelhalsknochen [g/cm<sup>2</sup>]</b>				
MW (SD)	0,925 (0,1431)	0,922 (0,1450)	0,944 (0,1572)	0,951 (0,1612)
Median	0,922	0,914	0,946	0,939
Min; Max	0,584; 1,480	0,607; 1,331	0,602; 1,372	0,595; 1,496
<b>Alkoholkonsum [n (%)]</b>				
Nie	91 (42,9 %)	99 (46,7 %)	100 (48,5 %)	95 (46,6 %)
Moderat	120 (56,6 %)	112 (52,8 %)	106 (51,5 %)	109 (53,4 %)
Häufig	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	0	0
<b>Rauchgewohnheiten [n (%)]</b>				
Derzeitiger Raucher	41 (19,3 %)	34 (16,0 %)	39 (18,9 %)	29 (14,2 %)
Früherer Raucher	19 (9,0 %)	18 (8,5 %)	18 (8,7 %)	17 (8,3 %)
Nie	152 (71,7 %)	160 (75,5 %)	149 (72,3 %)	158 (77,5 %)
<b>Kreatinin-Clearance (ml/min) [n (%)]</b>				
< 60	0	0	0	0

	SPIRIT 1		SPIRIT 2	
	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 212)	Placebo (N = 212)	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 206)	Placebo (N = 204)
≥ 60 – < 90	31 (14,6 %)	31 (14,6 %)	29 (14,1 %)	33 (16,2 %)
≥ 90	181 (85,4 %)	181 (85,4 %)	177 (85,9 %)	171 (83,8 %)
<b>Aktuelles rASRM-Stadium</b>				
I (minimal)	14 (6,6 %)	21 (9,9 %)	11 (5,3 %)	21 (10,3 %)
II (gering)	31 (14,6 %)	32 (15,1 %)	13 (6,3 %)	19 (9,3 %)
III (mäßig)	37 (17,5 %)	42 (19,8 %)	23 (11,2 %)	17 (8,3 %)
IV (schwer)	34 (16,0 %)	30 (14,2 %)	27 (13,1 %)	21 (10,3 %)
Unbekannt	96 (45,3 %)	87 (41,0 %)	132 (64,1 %)	126 (61,8 %)

#### 4.3.1.2.1 Charakterisierung der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Bei den 24-wöchigen Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 handelt es sich um multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien. Aufgrund ihres identischen Studiendesigns werden die beiden Studien nachfolgend gemeinsam beschrieben. Das Hauptziel der beiden Studien war, den Nutzen der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo über 24 Wochen bei Endometriose-bedingten Schmerzen zu bestimmen. Neben der Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien werden im hier vorliegenden Dossier die Ergebnisse der beiden Studien auch meta-analytisch zusammengefasst.

#### **Patientenpopulation**

Insgesamt 834 Patientinnen (Relugolix-Kombinationstherapie vs. Placebo) waren in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 eingeschlossen. Wie aus Tabelle 4-19 hervorgeht, sind die Patientencharakteristika zwischen den beiden Studien miteinander vergleichbar. Die Ein- und Ausschlusskriterien waren in beiden Studien identisch. So war ein wesentliches Einschlusskriterium, dass bei den Patientinnen die Diagnosestellung Endometriose innerhalb

der letzten 10 Jahre mittels chirurgischer oder direkter Visualisierung und/oder histologischer Bestätigung erfolgt war. Weiterhin war ein essenzielles Einschlusskriterium, dass die Patientinnen Endometriose-bedingte Schmerzen aufwiesen. So wurden nur Patientinnen in die Run-In-Phase aufgenommen, die während des Screenings angegeben hatten, unter mäßigen, starken oder sehr starken Schmerzen während ihrer letzten Menstruation sowie darüber hinaus auch unter mäßigen, starken oder sehr starken nicht-menstruellen Beckenschmerzen im letzten Monat gelitten zu haben. In der Run-In-Phase dokumentierten die Patientinnen dann täglich mittels eines elektronischen Tagebuchs unter anderem ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen. Nur Patientinnen mit mäßigen bis starken Schmerzen, gemessen anhand der Numerischen Ratingskala (NRS), konnten dann an der doppelblinden, 24-wöchigen Behandlungsphase teilnehmen. So mussten die Patientinnen in der Run-In-Phase blutungsbedingte Schmerzen mit einem Score  $\geq 4$  auf der NRS an mindestens 2 Tagen aufweisen. Zusätzlich mussten die Patientinnen in der Run-In-Phase einen mittleren Score von  $\geq 2,5$  Punkten auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen aufweisen oder alternativ einen mittleren Score von  $\geq 1,25$  Punkten und an  $\geq 4$  Tagen einen Score von  $\geq 5$  Punkten auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen aufweisen [73, 74]. Diese Einschlusskriterien wurden gewählt, da Unterleibsschmerzen, wie bereits beschrieben, das Leitsymptom der Endometriose darstellen [7]. Dabei leiden die Patientinnen unter krampfartigen, sehr starken, wehenartigen und langandauernden Regelschmerzen (Dysmenorrhoe), sowie unter nicht-menstruellen Beckenschmerzen, also Unterleibsschmerzen, die unabhängig von der Menstruation auftreten. Während zu Beginn der Erkrankung die Schmerzen zunächst vor allem zyklisch auftreten, können diese bei ausbleibender Therapie azyklisch auftreten und chronifizieren [14]. Außerdem entwickeln viele Patientinnen aufgrund der chronischen Unterbauchschmerzen sekundäre Verspannungen der Beckenbodenmuskulatur, die die Schmerzen noch verstärken [13]. Darüber hinaus berichten Patientinnen häufig auch von Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) [13, 28]. Dementsprechend stellt eine symptomatische Endometriose für die Patientinnen eine große Belastung dar. Die Endometriose kann dann zu deutlich spürbaren Einschränkungen in allen Lebensbereichen der betroffenen Frauen führen [15]. Dies spiegelt sich auch in den jeweiligen Patientenpopulationen der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider: ein Großteil der Patientinnen wies neben mäßigen bis starken blutungsbedingten Schmerzen und ausgeprägten nicht-menstruellen Beckenschmerzen auch eine Dyspareunie auf (Tabelle 4-19). Außerdem zeigte sich anhand des krankheitsspezifischen Fragenbogens *Endometriosis-Health-Profile-30* (EHP-30) eine deutliche Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der eingeschlossenen Patientinnen zu Baseline. Ein weiteres Einschlusskriterium der beiden Studien war, dass bei den Patientinnen keine invasiven Verfahren zur Behandlung der Endometriose innerhalb des Studienzeitraums geplant waren. Zusätzlich bestätigten die Patientinnen im Rahmen dieses Einschlusskriteriums explizit, dass sie sich für den Zeitraum der Studie keine invasiven Therapieoptionen zur Behandlung der Endometriose wünschten [73, 74].

### ***Intervention und Vergleichstherapie***

In der Run-In-Phase, die der Ermittlung der Baseline-Werte für die jeweiligen Schmerzformen (blutungsbedingte Schmerzen, nicht-menstruelle Beckenschmerzen, Dyspareunie) diente, nahmen die Studienteilnehmerinnen einmal täglich eine Relugolix-Placebo-Tablette plus eine

Placebo-Kapsel ein. In der Behandlungsphase nahmen die Studienteilnehmerinnen dann einmal täglich entweder eine Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg, oder eine entsprechende Placebo-Tablette sowie eine Placebo-Kapsel ein. In den Studien gab es darüber hinaus einen weiteren Behandlungsarm (siehe hierzu auch Tabelle 4-17 sowie Tabelle 4-18). In diesem Studienarm erhielten die Patientinnen zunächst für 12 Wochen eine Relugolix-Monotherapie (Relugolix 40 mg Tablette plus eine Placebo-Kapsel) gefolgt von weiteren 12 Wochen, in denen die Patientinnen die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg) erhielten. Dieser Studienarm wird in diesem Dossier nicht dargestellt, da die Intervention bzw. die Dosierung innerhalb der ersten 12 Wochen nicht mit den Angaben in der Fachinformation übereinstimmt [1]. Die verbliebene Studiendauer von 12 Wochen, in denen die Patientinnen die Relugolix-Kombinationstherapie erhielten, entspricht nicht der Mindeststudiendauer von 24 Wochen bei chronischen Erkrankungen.

Außerdem war in allen Studienarmen die Einnahme von Analgetika sowohl während der Run-In-Phase als auch während der Behandlungsphase bei Bedarf erlaubt. So stand den Patientinnen im Rahmen der Erstlinientherapie das nicht steroidale Antirheumatikum (NSAR) Ibuprofen entsprechend Stufe 1 des WHO-Stufenschemas zur Schmerztherapie zur Verfügung [9]. Die Patientinnen dokumentierten dabei die Anzahl der eingenommenen Tabletten und deren Dosierung. Konnte unter der Behandlung mit Ibuprofen keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt werden, erhielten die Patientinnen (unabhängig vom Zeitpunkt der nächsten Visite) Analgetika aus der Zweitlinientherapie zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen (entsprechend der Stufe 2 des WHO-Stufenschemas [9]).

- Erstlinientherapie:
  - *Ibuprofen (200 mg)*
- Zweitlinientherapie:
  - *Fixkombination aus Tramadol (37,5 mg)/Paracetamol (325 mg)*
  - *Tramadol (50 mg)*
  - *Codein (30 mg)*
  - *Fixkombination aus Codein (30 mg)/Paracetamol (300 mg)*
  - *Fixkombination aus Codein (30 mg)/Paracetamol (500 mg)*
  - *Fixkombination aus Codein (15 mg)/Paracetamol (500 mg)*
  - *Fixkombination aus Hydrocodon (5 mg)/Paracetamol<sup>17</sup> (325 mg)*

---

<sup>17</sup> In Nordamerika wird Paracetamol üblicherweise als Acetaminophen bezeichnet.

### *Randomisierung*

Die Studienteilnehmerinnen wurden im Verhältnis 1:1:1 auf einen der drei Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach:

- geografischer Region: Nordamerika versus „Rest der Welt“;
- Zeit seit initialer chirurgischer Endometriose-Diagnosestellung: < 5 oder ≥ 5 Jahre

### *Implementierung der zVT in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2*

Im Anwendungsgebiet der „symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose“ ist aus Sicht von Gedeon Richter die angezeigte zweckmäßige Vergleichstherapie eine **patientenindividuelle Therapie** (vgl. hierzu Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Somit ergibt sich daher 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)*
- *Hormonelle Therapie mit GnRH-Rezeptoragonisten*
- *Invasiven Behandlungsoptionen*

Dabei vertritt Gedeon Richter die Position, dass eine Single-Komparator-Studie geeignet ist, um einen Zusatznutzen für eine entsprechende Teilpopulation abzuleiten. So wurde bereits in der ersten Nutzenbewertung zur Relugolix-Kombinationstherapie (D-721) in der Indikation der symptomatischen Behandlung von Uterusmyomen eine Single-Komparator-Studie zur Ableitung des Zusatznutzens für eine Teilpopulation im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie herangezogen [35]. Daher werden im hier vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens auch Studien herangezogen, deren Komparator nur einer der genannten Therapieoptionen der patientenindividuellen Therapie entspricht.

Aus Sicht von Gedeon Richter kommen dabei, im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für die in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 eingeschlossenen Patientinnen nur Analgetika gemäß WHO-Stufenschema (Stufe 1 und 2) als geeignete patientenindividuelle Therapie für diese spezifische Patientenpopulation infrage. Dies wird nachfolgend erläutert.

So war ein wichtiges Einschlusskriterium der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2, dass bei den Patientinnen keine invasiven Verfahren zur Behandlung der Endometriose innerhalb des gesamten Studienzeitraums geplant waren. Zusätzlich bestätigten die Patientinnen im Rahmen dieses Einschlusskriteriums, dass sie während dieses Zeitraums auch keine invasiven Eingriffe zur Behandlung der Endometriose wünschten. Somit waren die eingeschlossenen Patientinnen

mindestens zum Zeitpunkt der Studie nicht für invasive Behandlungsoptionen geeignet bzw. die Patientinnen hatten für sich die Entscheidung getroffen, dass sie (mindestens für den Zeitraum der Studie) einen medikamentösen Therapieansatz gegenüber einer invasiven Behandlungsoption bevorzugen. Darüber hinaus wurde bei einem Großteil der Patientinnen bereits solch ein operatives Therapieverfahren durchgeführt (Tabelle 4-20). Trotz des bereits erfolgten Therapieversuches wiesen die Patientinnen in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 weiterhin bzw. erneut moderate bis starke Endometriose-bedingte Schmerzen auf (vgl. Tabelle 4-19).

Tabelle 4-20: Patientinnen, bei denen bereits invasive Verfahren zur Behandlung Endometriose-bedingter Schmerzen durchgeführt wurden

	SPIRIT 1		SPIRIT 2		Gepoolte Daten		
	Relugolix-Kombinations-therapie (N = 212) <sup>a</sup>	Placebo (N = 212) <sup>a</sup>	Relugolix-Kombinations-therapie (N = 206) <sup>a</sup>	Placebo (N = 204) <sup>a</sup>	Relugolix-Kombinations-therapie (N = 418) <sup>a</sup>	Placebo (N = 416) <sup>a</sup>	Gesamt (N = 834) <sup>a</sup>
<b>Invasive Verfahren zur Behandlung der Endometriose</b>							
Ja	171 (80,7 %)	178 (84,0 %)	164 (79,6 %)	172 (84,3 %)	335 (80,1 %)	350 (84,1 %)	685 (82,1 %)
a: <i>Safety Population</i>							

Aus den genannten Gründen kommen die invasiven Behandlungsoptionen daher nicht für die in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 eingeschlossenen Patientinnen als zVT im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie infrage.

Gleichermaßen stellen auch die GnRH-Rezeptoragonisten aufgrund ihres sehr ausgeprägten Nebenwirkungsprofils keine geeignete Therapieoption für die Patientinnen in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 dar. Der durch die Einnahme der GnRH-Rezeptoragonisten induzierte Hypoestrogenismus resultiert in ausgeprägten Nebenwirkungen, wie Hitzewallungen, Scheidentrockenheit, Schlafstörungen und Osteopenie mit einem Knochendichteverlust von durchschnittlich 1 % pro Monat [4-6]. Weiterhin besteht erhöhtes Risiko für Depressionen, die schwerwiegend sein können, unter Einnahme von GnRH-Rezeptoragonisten [6]. Aufgrund ihres ausgeprägten Nebenwirkungsprofils sind die GnRH-Rezeptoragonisten lediglich für eine Behandlungsdauer von 6 Monaten zugelassen, die Anwendung sollte dabei gründlich abgewogen werden. Außerdem wird bei der Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten generell der Einsatz einer Add-Back-Therapie empfohlen, um die auftretenden Nebenwirkungen durch den Estrogenmangel zumindest abmildern zu können [7, 8]. Allerdings besitzt keines der im Rahmen der Add-Back-Therapie eingesetzten Präparate eine explizite Zulassung im hierfür relevanten Anwendungsgebiet der Add-Back-Therapie. Der Einsatz eines GnRH-Rezeptoragonisten ohne geeignete Add-Back-Therapie stellt dementsprechend aufgrund des Nebenwirkungsprofils keine geeignete Behandlungsoption für die Patientinnen in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 dar. Gleichzeitig war die Durchführung einer geeigneten Add-Back-Therapie aufgrund der fehlenden Zulassung dieser Präparate, die prinzipiell für die Add-Back-Therapie infrage kommen würden, im Rahmen des klinischen Studienprogramms nicht möglich.

Zusammenfassend ist somit im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für die eingeschlossenen Patientinnen nur der Einsatz von Analgetika als zVT geeignet. Dabei wurde diese zVT in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 adäquat umgesetzt:

Wie bereits ausgeführt, war die Einnahme von Analgetika gemäß der ersten und zweiten Stufe des WHO-Stufenschemas sowohl während der Run-In-Phase als auch während der gesamten Behandlungsphase bei Bedarf erlaubt. Konnte unter der Behandlung mit Analgetika der Stufe 1 keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt werden, erhielten die Patientinnen (unabhängig vom Zeitpunkt der nächsten Visite) Analgetika entsprechend den Vorgaben der Stufe 2 des WHO-Stufenschemas zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen [9]. Bei Patientinnen, die bereits auf Opioide angewiesen waren, wurden den Patientinnen im Rahmen der Visite Opioide (gemäß der nachfolgend aufgeführten Zweitlinientherapie) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen verschrieben.

Die dritte Stufe des WHO-Stufenschemas sieht dagegen eine Behandlung mit stark wirksamen Opioiden vor; allerdings ist der Einsatz dieser stark wirksamen Opioide bei Endometriose-Patientinnen aufgrund der hohen Abhängigkeitsgefahr und des chronischen Charakters der Erkrankung nicht angezeigt [14], entsprechend war der Einsatz von Analgetika der Stufe 3 in den Studien nicht vorgesehen. Zusätzlich waren die Prüfarzte in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 aber angewiesen, sich mit dem medizinischen Monitor in Verbindung zu setzen, wenn eine Patientin während der Studie trotz der Einnahme der für die Studie spezifizierten Analgetika unkontrollierte Endometriose-bedingte Schmerzen entwickelte oder eine Unverträglichkeit gegenüber einem für die Studie spezifizierten Analgetikum auftrat.

Die Einnahme der Schmerzmittel wurde in den Studien von den Patientinnen täglich im elektronischen Tagebuch unter Angabe der jeweiligen Indikation (Behandlung von Endometriose-bedingten Schmerzen) sowie unter Angabe der entsprechenden Dosis und Häufigkeit der Einnahme dokumentiert.

Somit entspricht das Studiendesign der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 mit der erlaubten Analgetika-Einnahme einer korrekten Umsetzung der Therapieoption „*Analgetika gemäß WHO-Stufenschema (Stufe 1 und 2)*“ im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie.

*Weitere Anmerkungen zur Eignung von Dienogest als Therapieoption im Rahmen der zVT-Bestimmung durch den G-BA*

Wie in Modul 3 in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.2 dargestellt, wurde im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 22.02.2023 (Vorgangsnummer: 2022-B-296) vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet „Behandlung mäßiger bis starker Schmerzen von Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde“ die folgende zVT benannt [75]:

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)*

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 [10] für die Nutzenbewertung der Relugolix-Kombinationstherapie eine **patientenindividuelle Therapie** darstellt. Dennoch soll an dieser Stelle die Eignung der Patientinnen in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 für die Behandlung mit Dienogest diskutiert werden.

Gemäß S2k-Leitlinie wird Dienogest als Erstlinientherapie zur Behandlung der Endometriose empfohlen [8]. Wie in der nachfolgenden Tabelle 4-21 dargestellt, litt ein Großteil der Patientinnen bereits seit mehreren Jahren unter der Endometriose. So lag die mittlere Zeit seit chirurgischer Diagnosestellung bei knapp 4 Jahren. Bei 64,3 % der Patientinnen lag der Zeitpunkt der chirurgischen Diagnosestellung bereits mindestens 2 Jahre zurück, bei knapp einem Drittel der Patientinnen lag diese sogar mehr als 5 Jahre zurück.

Tabelle 4-21: Zeit seit der chirurgischen Diagnose der Endometriose bei den Patientinnen in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 (gepoolte Daten)

	Gepoolte Daten		
	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 418) <sup>a</sup>	Placebo (N = 416) <sup>a</sup>	Gesamt (N = 834) <sup>a</sup>
<b>Zeit seit der chirurgischen Diagnose der Endometriose (Jahre)</b>			
MW (SD)	3,9 (3,33)	3,8 (3,14)	3,9 (3,24)
Median	3,2	3,2	3,2
Min; Max	0,1; 19,3	0,1; 15,4	0,1; 19,3
<b>Zeit seit der chirurgischen Diagnose der Endometriose II [n (%)]</b>			
< 2 Jahren	147 (35,2 %)	151 (36,3 %)	298 (35,7 %)
2 – < 5 Jahren	141 (33,7 %)	140 (33,7 %)	281 (33,7 %)
≥ 5 Jahren	130 (31,1 %)	125 (30,0 %)	255 (30,6 %)
a: Safety Population			

Entsprechend gaben 91,4 % der Patientinnen in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 an, dass sie bereits eine medikamentöse Therapie oder ein invasives Verfahren zur Behandlung der Endometriose in Anspruch genommen hatten (Tabelle 4-22). 60,9 % der Patientinnen hatten bereits sowohl eine

medikamentöse Therapie als auch einen invasiven Eingriff zur Behandlung der Endometriose durchlaufen (Tabelle 4-22). Bei diesen Patientinnen ist folglich keine Erstlinienbehandlung mit Dienogest mehr indiziert. Insbesondere bei den Patientinnen, die bereits eine hormonelle Therapie mit einem Gestagen erhalten haben, dies trifft auf 24,6 % der Patientinnen in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 zu, ist eine erneute Therapie mit einem weiteren Gestagen wie Dienogest nicht zielführend [31]. Vielmehr muss bei diesen Patientinnen davon ausgegangen werden, dass eine sogenannte Progesteronresistenz vorliegt, ein erneuter Therapieversuch mit einem Gestagen wäre entsprechend nicht indiziert [31].

Tabelle 4-22: Bisherige Therapien zur Behandlung der Endometriose bei den Patientinnen in SPIRIT 1 und SPIRIT 2

	SPIRIT 1		SPIRIT 2		Gepoolte Daten		
	Relugolix-Kombinations-therapie (N = 212) <sup>a</sup>	Placebo (N = 212) <sup>a</sup>	Relugolix-Kombinations-therapie (N = 206) <sup>a</sup>	Placebo (N = 204) <sup>a</sup>	Relugolix-Kombinations-therapie (N = 418) <sup>a</sup>	Placebo (N = 416) <sup>a</sup>	Gesamt (N = 834) <sup>a</sup>
<b>Bisherige Therapien zur Behandlung der Endometriose</b>							
<b>Medikamentöse Therapie</b>							
Medikamentöse Therapie	143 (67,5 %)	146 (68,9 %)	146 (70,9 %)	150 (73,5 %)	289 (69,1 %)	296 (71,2 %)	585 (70,1 %)
<i>Hormonelle Therapie</i>	83 (39,2 %)	91 (42,9 %)	55 (26,7 %)	63 (30,9 %)	138 (33,0 %)	154 (37,0 %)	292 (35,0 %)
<i>Gestagen-mono-präparat<sup>b</sup></i>	65 (30,7 %)	60 (28,3 %)	34 (16,5 %)	46 (22,5 %)	99 (23,7 %)	106 (25,5 %)	205 (24,6 %)
<i>Dienogest</i>	58 (27,4 %)	48 (22,6 %)	24 (11,7 %)	37 (18,1 %)	82 (19,6 %)	85 (20,4 %)	167 (20,0 %)
<b>Invasives Verfahren</b>							
Invasives Verfahren	171 (80,7 %)	178 (84,0 %)	164 (79,6 %)	172 (84,3 %)	335 (80,1 %)	350 (84,1 %)	685 (82,1 %)
<b>Medikamentöse Therapie oder/und invasives Verfahren</b>							
Medikamentöse Therapie <i>oder</i> invasives Verfahren	188 (88,7 %)	191 (90,1 %)	191 (92,7 %)	192 (94,1 %)	379 (90,7 %)	383 (92,1 %)	762 (91,4 %)
Medikamentöse Therapie <i>und</i> invasives Verfahren	126 (59,4 %)	133 (62,7 %)	119 (57,8 %)	130 (63,7 %)	245 (58,6 %)	263 (63,2 %)	508 (60,9 %)
a: Safety Population							
b: Dienogest, Etonogestrel, Levonorgestrel sowie Medroxyprogesteronacetat							

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 [8]; unter Einnahme von Dienogest kann eine deutliche Verschlechterung dieser

Blutungssymptomatik auftreten und somit die Entwicklung einer Anämie stark begünstigt werden [76]. Hierbei muss davon ausgegangen werden, dass die Prävalenz der *Adenomyosis uteri* bei Patientinnen mit Endometriose bei circa 80 % bis 90 % liegt [77]. Allerdings ist die Diagnose der *Adenomyosis uteri* sehr komplex; so wird die Zuverlässigkeit der Diagnosestellung anhand eines transvaginalen Ultraschalls kontrovers diskutiert [8]. Die Verdachtsdiagnose kann im Rahmen der Zweitliniendiagnostik ggf. mittels MRT erfolgen [8]. Weiterhin spricht sich die S2k-Leitlinie aufgrund der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität gegen eine Sicherung der Verdachtsdiagnose mittels Biopsie aus [8].

Insgesamt sind die Patientinnen in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 somit aufgrund der genannten Einschränkungen nicht für die Behandlung mit dem Gestagen Dienogest geeignet.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studienergebnisse von SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 eingesetzte Studienkomparator Placebo zusammen mit der Option in beiden Studienarmen bei Bedarf aufgrund von Endometriose-bedingten Schmerzen Analgetika einzunehmen, entspricht der klinischen Praxis [7, 8, 49]. Da Unterleibsschmerzen wie blutungsbedingte Schmerzen, nicht-menstruelle Beckenschmerzen und Dyspareunie das Hauptsymptom bei Patientinnen mit Endometriose darstellen [7], werden Analgetika zur symptomatischen Behandlung dieser Schmerzen regelhaft eingesetzt. Dabei besitzen NSAR wie Ibuprofen neben ihrer analgetischen auch eine antiinflammatorische Wirkung, die dazu beitragen kann, das Endometriose-bedingte Entzündungsgeschehen zu hemmen [78].

Des Weiteren entfällt auf die Ethnie „weiß“ mit über 90 % ein Großteil der Studienpopulation (SPIRIT 1: 91,3 %; SPIRIT 2: 90,0 %; Gepoolt: 90,6 %). Darüber hinaus wurden mehr als 64 % der eingeschlossenen Patientinnen in Studienzentren in Europa behandelt (SPIRIT 1: 68,2 %; SPIRIT 2: 60,0 %; Gepoolt: 64,1 %). Weitere 21,5 % der Patientinnen wurden in Nordamerika (SPIRIT 1: 18,9 %; SPIRIT 2: 24,1 %; Gepoolt: 21,5 %) behandelt. Da die überwiegende Mehrheit der eingeschlossenen Patientinnen folglich in Ländern behandelt wurde, in denen die allgemeine Versorgungssituation als vergleichbar zur Versorgungssituation in Deutschland eingeschätzt wird, ist von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Insgesamt lassen sich daher keine Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SPIRIT 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SPIRIT 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der beiden identisch designten, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wird basierend auf dem in Anhang 4-F dargestellten Bewertungsbögen beurteilt.

#### Randomisierung

Bei SPIRIT 1 und SPIRIT 2 handelt es sich um randomisierte Studien. Die zentrale Randomisierung erfolgte durch einen *Interactive Voice/Web Recognition Service (IVRS/IWRS)*. Die Patientinnen wurden 1 : 1 auf die Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung wurde nach der Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie nach geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

#### Verblindung

In der Run-In-Phase, in der nur die Patientinnen verblindet waren, nahmen die Patientinnen einmal täglich eine Placebo-Tablette sowie eine Placebo-Kapsel ein. Die Run-In-Phase diente zur Ermittlung der Baseline-Werte für die jeweiligen Schmerzformen (blutungsbedingte Schmerzen, nicht-menstruelle Beckenschmerzen und Dyspareunie). In der Behandlungsphase waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren verblindet. Die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg) bzw. im Placeboarm die Placebo-Tablette sowie die Placebo-Kapsel wurden jeweils in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Relugolix-Tablette und die

entsprechende Placebo-Tabletten bzw. die Kapsel mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg und die entsprechende Placebo-Kapsel waren identisch in Größe, Form, und Farbe.

### **Berichterstattung und sonstige Aspekte**

Die Analyse der Ergebnisse fand nach dem ITT-Prinzip statt. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgte ergebnisunabhängig. Es wurden keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten.

### **Fazit**

Das Verzerrungspotenzial der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wird daher als niedrig eingestuft.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie	Patientenrelevante Endpunkte in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2
<b>Mortalität</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst.</li> </ul>
<b>Morbidität</b>	
Schmerz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numerische Rating-Skala (NRS) für Schmerzen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen</li> <li>○ Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen</li> <li>○ Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes</li> <li>○ Reduktion der Dyspareunie</li> </ul> </li> <li>• Analgetikabedarf <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduktion des Opioidbedarfs</li> <li>○ Reduktion des Analgetikabedarfs</li> </ul> </li> <li>• <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC) zur Beurteilung der Veränderung der nachfolgenden Schmerzintensitäten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Blutungsbedingte Schmerzen</li> <li>○ Nicht-menstruelle Beckenschmerzen</li> <li>○ Dyspareunie</li> </ul> </li> <li>• <i>Subject Modified</i> Biberghu und Behrman-Skala (B&amp;B-Skala) zur Beurteilung der funktionellen Beeinträchtigung durch Endometriose-bedingte Schmerzen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Blutungsbedingte Schmerzen</li> <li>○ Nicht-menstruelle Beckenschmerzen</li> <li>○ Dyspareunie</li> </ul> </li> </ul>
Gesundheitszustand	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EQ-5D-5L <i>Visual Analogue Scale</i> (VAS)</li> </ul>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EHP-30-Fragebogen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schmerz</li> <li>○ Selbstbestimmung</li> <li>○ Emotionales Wohlbefinden</li> <li>○ Soziales Umfeld</li> <li>○ Selbstbild</li> <li>○ Gesamtbewertung</li> <li>○ Ergänzendes Modul: Berufstätigkeit</li> </ul> </li> </ul>

<b>Sicherheit</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• UE, differenziert nach Schweregrad</li> <li>• Schwerwiegende UE</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund von UE</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Knochengesundheit</li> <li>○ Lebererkrankungen</li> <li>○ Stoffwechselstörungen</li> <li>○ Vasomotorische Symptome</li> <li>○ Stimmungsschwankungen</li> </ul> </li> </ul>
<p>EHP-30: <i>Endometriosis-Health-Profile-30</i>; NRS: <i>Numerical Rating-Skala</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT SPIRIT 1 und SPIRIT 2

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist

für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

#### 4.3.1.3.1.1 Morbidität

##### 4.3.1.3.1.1.1 Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung der Endpunkte zu blutungsbedingten Schmerzen, gemessen anhand der numerischen Rating-Skala (NRS)

Studie	Operationalisierung			
SPIRIT 1/ SPIRIT 2	<b>Definition:</b>			
	In SPIRIT 1 und SPIRIT 2 trugen die Patientinnen täglich in ihrem elektronischen Tagebuch ( <i>eDiary</i> ) die maximale Intensität ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen ein. Der Schmerz wurde von den Patientinnen dabei anhand einer numerischen Rating-Skala (NRS) eingestuft. Auf dieser 11-Punkte-Skala entspricht ein Wert von 0 keinem Schmerz, ein Wert von 1 bis 3 einem leichten Schmerz, Werte zwischen 4 und 6 mäßigem Schmerz und Werte von 7 bis 10 einem starken Schmerz [66]. Die Patientinnen führten dieses elektronische Tagebuch von der Run-In-Phase über die Behandlungsphase bis Studienende.			
	Zusätzlich wurden auch Angaben zur Menstruation/zur Blutung (hierbei wurden auch Schmierblutungen berücksichtigt) und zur sexuellen Aktivität täglich im elektronischen Tagebuch erfasst. Dies ermöglicht eine separate Aufschlüsselung der NRS-Werte für blutungsbedingte Schmerzen, für nicht-menstruelle Beckenschmerzen sowie für Dyspareunie.			
	Weiterhin wurde auch die Einnahme von Analgetika täglich im elektronischen Tagebuch dokumentiert, um ausschließen zu können, dass eine Reduktion der Schmerzen auf eine gesteigerte Einnahme von Analgetika zurückzuführen ist. Hierbei wurde erfasst, welche Analgetika (inklusive Dosierung and Anzahl der Tabletten) von den Patientinnen zur Behandlung der Endometriose-bedingten Schmerzen eingenommen wurden. Diese Angaben wurden bei der Auswertung der entsprechenden Endpunkte gemäß den Vorgaben in Tabelle 4-26 berücksichtigt.			
	Tabelle 4-26: Berücksichtigung des Analgetikabedarfs zur Ermittlung des Responder-Status in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2			
	<b>Analgetika-bedarf zur Behandlung Endometriose-bedingter Schmerzen zu Baseline</b>	<b>Analgetikabedarf der Stufe 1<sup>a</sup> zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung</b>	<b>Analgetikabedarf der Stufe 2<sup>b</sup> zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung</b>	<b>Responder-Status hinsichtlich des Analgetika-bedarfs<sup>c</sup></b>
	Keine Analgetika	Jeglicher Bedarf	ODER jeglicher Bedarf	Non-Responder
		Kein Bedarf	UND kein Bedarf	Responder
	Ausschließlich Analgetika der Stufe 1	Bedarf um > 15 % gestiegen gegenüber Baseline	UND kein Bedarf oder jeglicher Bedarf	Non-Responder
		Kein Bedarf mehr, Bedarf reduziert oder stabil	UND kein Bedarf	Responder
Ausschließlich Analgetika der Stufe 2	Kein Bedarf	UND Bedarf um > 15 % gestiegen gegenüber Baseline	Non-Responder	
	Jeglicher Bedarf	UND Bedarf stabil		
	Kein Bedarf	UND kein Bedarf mehr, Bedarf reduziert oder stabil	Responder	
	Einnahme begonnen	UND kein Bedarf mehr oder Bedarf reduziert		

Analgetika der Stufe 1 und 2	Bedarf um > 15 % gestiegen gegenüber Baseline	UND Bedarf stabil oder um > 15 % gestiegen gegenüber Baseline	Non Responder
	Bedarf stabil	UND Bedarf um > 15 % gestiegen gegenüber Baseline	
	Bedarf reduziert		
	Kein Bedarf mehr		
	Bedarf um > 15 % gestiegen gegenüber Baseline	UND kein Bedarf mehr oder Bedarf reduziert	Responder
	Bedarf stabil	UND kein Bedarf mehr, Bedarf reduziert oder stabil	
	Bedarf reduziert		
	Kein Bedarf mehr		

<sup>a</sup> Stufe 1: Ibuprofen (200 mg)

<sup>b</sup> Stufe 2: Fixkombination aus Tramadol (37,5 mg)/Paracetamol (325 mg), Tramadol (50 mg), Codein (30 mg), Fixkombination aus Codein (30 mg)/Paracetamol (300 mg), Fixkombination aus Codein (30 mg)/Paracetamol (500 mg), Fixkombination aus Codein (15 mg)/Paracetamol (500 mg), Fixkombination aus Hydrocodon (5 mg)/Paracetamol (325 mg)

<sup>c</sup> Non-Responder = Patientin wurde für die Responder-Analysen zu blutungsbedingten Schmerzen (gemessen anhand der NRS) als Non-Responder eingestuft; Responder = Patientinnen wurden als Responder für den Endpunkt „Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen (gemessen anhand der NRS)“ eingestuft, wenn zusätzlich auch eine ausreichende Verringerung der blutungsbedingten Schmerzen (Verringerung um mindestens 2,8 Punkte bzw. Erreichen eines NRS-Scores von  $\leq 0,1$  Punkten) zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung gegenüber Baseline erreicht wurde.

Im Rahmen der durchgeführten Responder-Analysen wurde eine Patientin als Responder definiert,

- wenn sich der NRS-Score für blutungsbedingte Schmerzen vom Ausgangswert bis zur Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung um mindestens 2,8 Punkte verringerte ODER
- die Patientin zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung einen NRS-Score  $\leq 0,1$  aufwies, wenn ihr Ausgangswert für blutungsbedingte Schmerzen einem NRS-Score  $< 2,8$  entsprach,
- UND die Patientin zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert keinen erhöhten Bedarf an studienspezifischen Analgetika zur Behandlung der Endometriose-bedingten Schmerzen aufwies (vgl. Tabelle 4-26).

In den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wurden zur Bestimmung einer geeigneten MID für die Endpunkte zu blutungsbedingten Schmerzen (gemessen anhand der NRS) ankerbasierte Analysen (unterstützt durch kumulative Verteilungsfunktionen und Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen) unter Verwendung gepoolter, verblindeter Daten aus den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 (jeweils etwa 200 Patientinnen aus den beiden Studien) herangezogen [39]. Ergänzend wurden auch die Ergebnisse einer Patientenbefragung (Studie MVT-601-038) bei der Festlegung der MIDs als unterstützende Informationen berücksichtigt [39]: Bei der Studie MVT-601-038 handelt es sich um eine Teilstudie der beiden Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2. Hierfür wurden Patientinnen, die eine der Phase-III-Studien an ausgewählten Standorten in den USA abgeschlossen hatten, dazu befragt, welche Veränderung hinsichtlich der blutungsbedingten Schmerzen, jeweils gemessen anhand der NRS, sie als bedeutsam einstufen würden. Mit Hilfe des beschriebenen Vorgehens wurde für die Responder-Analyse zu blutungsbedingten Schmerzen (gemessen anhand der NRS) eine MID von 2,8 Punkten ermittelt (d. h. eine Reduktion der Schmerzen vom Ausgangswert bis zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung).

Zur Bestimmung des Ausgangswertes für blutungsbedingte Schmerzen, gemessen anhand der NRS, wurde die Run-In-Phase herangezogen: So wurde der Zeitraum zwischen der ersten Placebo-Einnahme in der Run-In-Phase bis zum Tag vor der ersten Einnahme der Studienmedikation im Rahmen der randomisierten Behandlung betrachtet. Der Ausgangswert für blutungsbedingte Schmerzen war dabei definiert als der Mittelwert der NRS-Werte für die Tage mit berichteter Blutung während der Run-In-Phase. Die mittleren NRS-Werte zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung wurden basierend auf den täglich erhobenen NRS-Werten, die in den

letzten 35 Kalendertagen unmittelbar vor und einschließlich der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden, ermittelt. Die Zeitspanne von 35 Tagen wurde verwendet, um sicher zu stellen, dass jeweils die gesamte Zyklusdauer der Patientinnen abgedeckt war.

**Erhebungszeitpunkt:**

Die Erhebung dieses Endpunktes erfolgte täglich mittels eines elektronischen Tagebuchs innerhalb der Run-In-Phase sowie während der gesamten Behandlungsdauer (Woche 0 bis Woche 24).

**Analysepopulation:**

Die Analyse erfolgte auf Basis der *modified Intent to Treat* (mITT)-Population. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die die Studienmedikation im Rahmen der randomisierten Behandlungsphase (Relugolix bzw. Placebo-Tablette oder E2/NETA bzw. Placebo-Kapsel) eingenommen haben (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis).

**Umgang mit fehlenden Werten:**

Für die Responder-Analyse wurden die folgenden Regeln für den Umgang mit fehlenden Werten zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung definiert (Tabelle 4-27):

Tabelle 4-27: Umgang mit fehlenden Werten bei der Bestimmung des durchschnittlichen NRS-Wertes für die blutungsbedingten Schmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung in SPIRIT 1 und SPIRIT 2

Dauer der Behandlung	Anzahl der im elektronischen Tagebuch dokumentierten Tage mit NRS-Werten für die blutungsbedingte Schmerzen	Menstruationsstatus gemäß eCRF	Durchschnittlicher NRS-Wert für blutungsbedingte Schmerzen	Responder-Status <sup>a</sup>
< 5 Wochen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Non-Responder
≥ 5 Wochen	≥ 2 Tage	Nicht zutreffend	Beobachtet	Basierend auf der beobachteten Veränderung gegenüber Baseline und Analgetikabedarf
		1 Tag	Nicht mehr als 1 Menstruationstag berichtet	Beobachtet
	0 Tage	Mehr als 1 Menstruationstag berichtet	Fehlend (Imputation mittels MMRM)	Basierend auf der imputierten Veränderung gegenüber Baseline und Analgetikabedarf
		Keine Menstruationstage berichtet	Ein Wert von 0 wird zugewiesen	Basierend auf der Veränderung gegenüber Baseline und Analgetikabedarf
		Mindestens 1 Menstruationstag berichtet	Fehlend (Imputation mittels MMRM)	Basierend auf der imputierten Veränderung gegenüber

				Baseline und Analgetikabedarf
<p><sup>a</sup> Bestimmt durch Vergleich der Veränderung der beobachteten (oder imputierten) Werte gegenüber Baseline unter Berücksichtigung des Schwellenwertes und der Veränderung des Analgetikabedarfs gegenüber Baseline. eCRF: <i>electronic Case Report Form</i>; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i></p> <p><b>Darstellung im Dossier:</b></p> <p>In Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1 sind die folgenden Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen um mindestens 2,8 Punkte ODER Patientinnen mit einem Wert von <math>\leq 0,1</math> Punkten zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung<sup>18</sup> <p><i>Post hoc</i> definierte Sensitivitätsanalysen zu den Einzelkomponenten (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1a):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Responder-Analyse (Einzelkomponente 1): Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen um mindestens 2,8 Punkte zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung</li> <li>○ Responder-Analyse (Einzelkomponente 2): Patientinnen mit einem Wert von <math>\leq 0,1</math> Punkten auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zusätzliche Sensitivitätsanalyse für Einzelkomponente 2: Für diese Sensitivitätsanalyse wurden nur Patientinnen der mITT-Population mit einem Ausgangswert von <math>&lt; 2,8</math> Punkten auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen berücksichtigt.</li> </ul> </li> </ul> <p>Darüber hinaus wurden jeweils die folgenden <i>a priori</i> definierten Sensitivitätsanalysen durchgeführt (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1b bis Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1f):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sensitivitätsanalyse 1: Non-Responder <p>Eine Patientin wurde als Non-Responder betrachtet, wenn die Patientin die Studienmedikation während der ersten 12 Wochen aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UE) oder mangelnder Wirksamkeit absetzte, oder die Patientin die Studienmedikation innerhalb der ersten 5 Wochen aus einem beliebigen Grund absetzte. Bei allen anderen Patientinnen wurde der Responder-Status anhand der vorliegenden Werte zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung entsprechend der primären Analyse ermittelt.</p> </li> <li>○ Sensitivitätsanalyse 2: Completers-Population <p>Die Completers-Population war definiert als Patientinnen der mITT-Population, die die 24-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen haben.</p> </li> <li>○ Sensitivitätsanalyse 3: Per-Protocol-Population <p>Die Per-Protocol-Population war definiert als Patientinnen der mITT-Population, die keine der angegebenen wichtigen Protokollabweichungen aufwiesen (siehe Abschnitt 5.3 des SAP).</p> </li> <li>○ Sensitivitätsanalyse 4: Multiple Imputation</li> </ul> </li> </ul>				

<sup>18</sup> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde für die Benennung dieses Endpunktes (sowie der zugehörigen Sensitivitätsanalysen) im Dossier die hier aufgeführte verkürzte Bezeichnung gewählt. In den Studienunterlagen ist der Endpunkt dagegen wie folgt bezeichnet: „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen um mindestens 2,8 Punkte zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung gegenüber dem Ausgangswert ODER Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung einen NRS-Score  $\leq 0,1$  aufwiesen, wenn ihr Ausgangswert für blutungsbedingte Schmerzen einem NRS-Score  $< 2,8$  entsprach, UND die Patientinnen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert keinen erhöhten Bedarf an studienspezifischen Analgetika zur Behandlung der Endometriose-bedingten Schmerzen aufwiesen.“

<p>Hier wurde eine multiple Imputation (Markov-Chain-Monte-Carlo-Imputation) verwendet, um fehlende oder unvollständige Werte zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung zu imputieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sensitivitätsanalyse 5: Ausschließlich beobachtete Werte</li> </ul> <p>Die Endpunkte wurden anhand der beobachteten Werte analysiert, d. h. ohne Imputation fehlender Werte.</p> <p>In Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2 ist die folgende Analyse dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen, gemessen anhand der NRS, aufgeschlüsselt nach Visite.</li> </ul>
--

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zu blutungsbedingten Schmerzen, gemessen anhand der numerischen Rating-Skala (NRS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPIRIT 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SPIRIT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung aller hier in diesem Abschnitt dargestellten Endpunkte wurde verblindet durchgeführt. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 verblindet. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Hauptanalyse. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

#### 4.3.1.3.1.1.1 Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 74,5 % bzw. 75,2 % der Patientinnen eine klinisch relevante Reduktion ihrer blutungsbedingten Schmerzen (Tabelle 4-29). Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 26,9 % bzw. 30,4 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 2,751 [2,182; 3,469],  $p < 0,0001$  bzw. 2,474 [1,986; 3,081],  $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	158 (74,5)	8,760 [5,570; 13,775]	2,751 [2,182; 3,469]	0,473 [0,391; 0,555]	< 0,0001
Placebo	212	57 (26,9)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	155 (75,2)	7,669 [4,869; 12,078]	2,474 [1,986; 3,081]	0,449 [0,363; 0,534]	< 0,0001
Placebo	204	62 (30,4)				

Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 2,8 Punkten oder einem Wert von  $\leq 0,1$  Punkten (Patientinnen mit einem Ausgangswert  $< 2,8$  Punkten) auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.

Patienten, die  $< 5$  Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, werden als Non-Responder betrachtet. Patientinnen, die unter Einnahme der Studienmedikation keine Blutung mehr hatten, wurde ein Wert von 0 auf der NRS für ihre blutungsbedingten Schmerzen zugeordnet.

<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung ( $< 5$  Jahre /  $\geq 5$  Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung ( $< 5$  Jahre /  $\geq 5$  Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung ( $< 5$  Jahre /  $\geq 5$  Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung ( $< 5$  Jahre /  $\geq 5$  Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.

Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die primäre Analyse dieses Endpunktes demonstriert somit über beide Studien hinweg einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

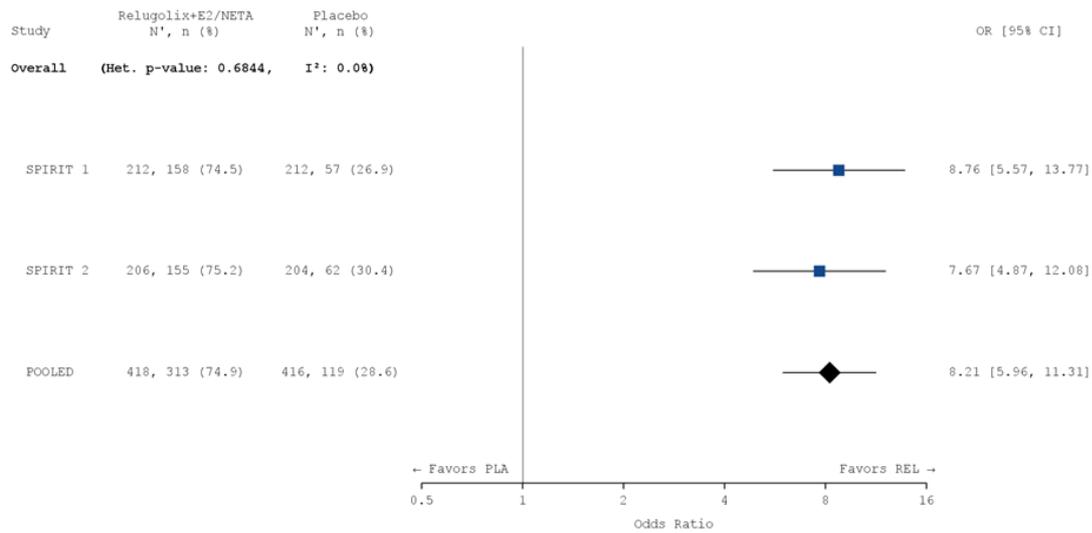
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

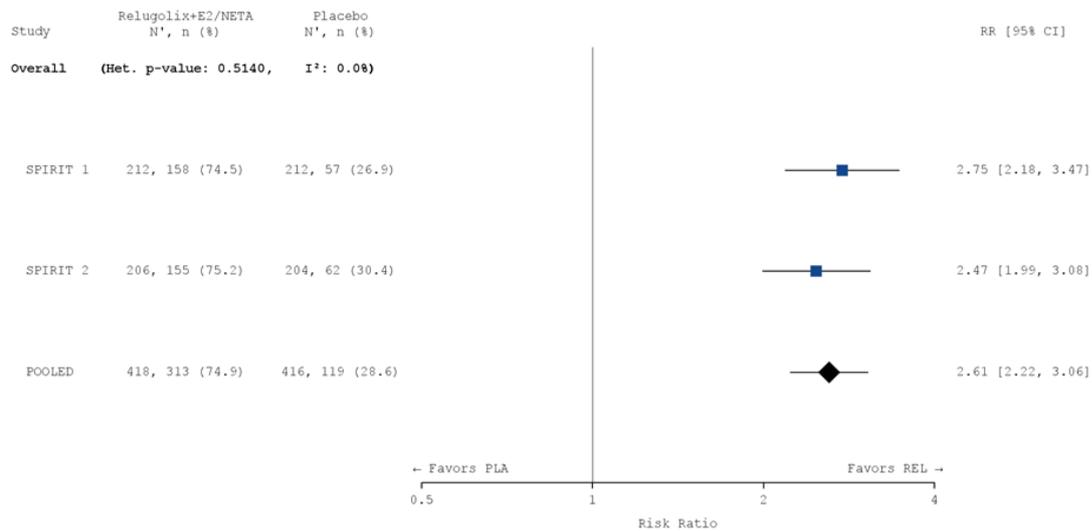
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für diesen Endpunkt (RR [95 % KI]: 2,607 [2,222; 3,058],  $p < 0,0001$ ). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

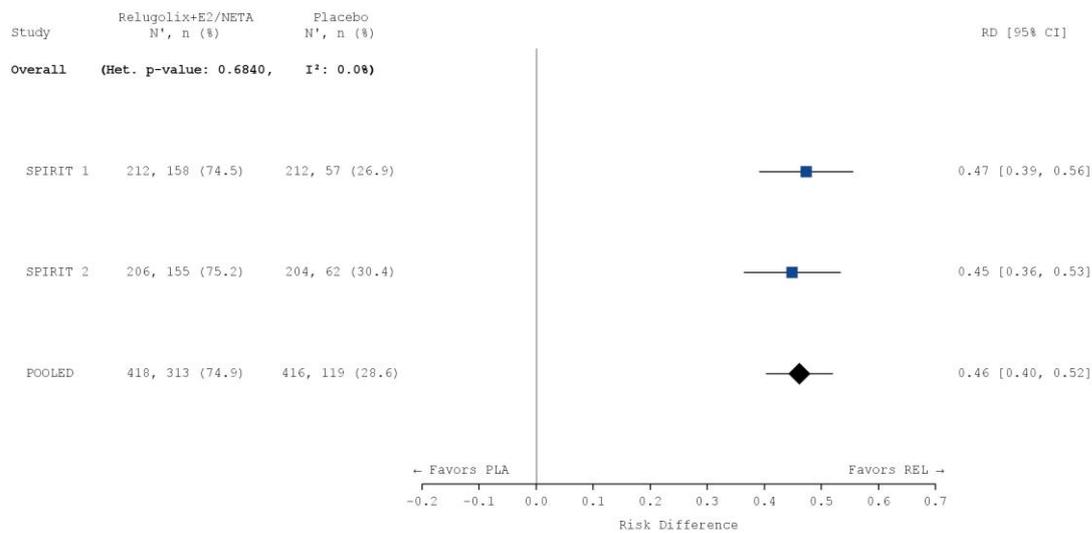
a)



b)



c)



### Abbildung 4-2: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

### Tabelle 4-30: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen“

<b>Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup> [95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup> [95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	313 (74,9)	8,213	2,607	0,461	< 0,0001
Placebo	416	119 (28,6)	[5,962; 11,315]	[2,222; 3,058]	[0,402; 0,520]	
<p>Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 2,8 Punkten oder einem Wert von ≤ 0,1 Punkten (Patientinnen mit einem Ausgangswert &lt; 2,8 Punkten) auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.</p> <p>Patienten, die &lt; 5 Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, werden als Non-Responder betrachtet. Patientinnen, die unter Einnahme der Studienmedikation keine Blutung mehr hatten, wurde ein Wert von 0 auf der NRS für ihre blutungsbedingten Schmerzen zugeordnet.</p> <p><sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p>Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.</p> <p>Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>						

Wie auch auf Einzelstudienbene demonstriert die Meta-Analyse dieses Endpunktes damit insgesamt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**a. Einzelkomponenten: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen um mindestens 2,8 Punkte (Einzelkomponente 1) bzw. Patientinnen mit einem Wert von  $\leq 0,1$  Punkten auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen (Einzelkomponente 2)**

**Einzelkomponente 1: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen um mindestens 2,8 Punkte**

Im Rahmen der *post hoc* durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Einzelkomponenten dieses Endpunktes wurde zunächst der Anteil der Patientinnen bestimmt, die eine Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen um mindestens 2,8 Punkte zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung erreichten (Einzelkomponente 1).

Für diese Einzelkomponente zeigen sich in beiden Studien statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 73,1 % (SPIRIT 1) bzw. 74,8 % (SPIRIT 2) der Patientinnen eine Reduktion ihrer blutungsbedingten Schmerzen um mindestens 2,8 Punkte. Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 26,9 % bzw. 30,4 % der Patientinnen zu. Zusammenfassend ist der Behandlungsunterschied in beiden Studien im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 2,699 [2,139; 3,405],  $p < 0,0001$  bzw. 2,458 [1,973; 3,063],  $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen um mindestens 2,8 Punkte (Einzelkomponente 1)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen um mindestens 2,8 Punkte (Einzelkomponente 1)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup> [95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup> [95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	155 (73,1)	8,220 [5,235; 12,908]	2,699 [2,139; 3,405]	0,459 [0,376; 0,542]	< 0,0001
Placebo	212	57 (26,9)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	154 (74,8)	7,451 [4,741; 11,711]	2,458 [1,973; 3,063]	0,444 [0,358; 0,529]	< 0,0001
Placebo	204	62 (30,4)				
Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 2,8 Punkten auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.						
Patientinnen, die < 5 Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, werden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq$ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq$ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq$ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						

<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.

Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

## Einzelkomponente 2: Patientinnen mit einem Wert von ≤ 0,1 Punkten auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen

Im nächsten Schritt wurde im Rahmen der *post hoc* durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Einzelkomponenten dieses Endpunktes der Anteil der Patientinnen ermittelt, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung hinsichtlich ihrer blutungsbedingten Schmerzen einen Wert von ≤ 0,1 Punkten auf der NRS erreichten (Einzelkomponente 2).

So erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 1,4 % bzw. 0,5 % der Patientinnen einen Wert von ≤ 0,1 Punkten auf der NRS, ein Wert von ≤ 0,1 Punkten entspricht dabei einer vollständigen Schmerzfreiheit hinsichtlich der blutungsbedingten Schmerzen. Im Placebo-Arm erreichte keine Patientin einen Wert von ≤ 0,1 Punkten. Es zeigt sich kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo (RR [95 % KI]: 2,525 [0,500; 12,759], p = 0,2477 bzw. 1,421 [0,242; 8,363], p = 0,6977).

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Patientinnen mit einem Wert von ≤ 0,1 Punkten auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen (Einzelkomponente 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Responder-Analyse: Patientinnen mit einem Wert von ≤ 0,1 Punkten auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen (Einzelkomponente 2)						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	3 (1,4)	2,597	2,525	0,014	0,2477
Placebo	212	0	[0,494; 13,657]	[0,500; 12,759]	[-0,010; 0,038]	
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	1 (0,5)	1,410	1,421	0,004	0,6977
Placebo	204	0	[0,231; 8,590]	[0,242; 8,363]	[-0,017; 0,025]	

Responder sind definiert als Patientinnen mit einem Wert von ≤ 0,1 Punkten (Patientinnen mit einem Ausgangswert < 2,8 Punkten) auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.

Patientinnen, die < 5 Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, werden als Non-Responder betrachtet.

<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer

Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.  
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.  
 Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.  
 Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.  
 KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

## Sensitivitätsanalyse für die Einzelkomponente 2

Für die Einzelkomponente 2 wurde eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt, im Rahmen derer ausschließlich Patientinnen der mITT-Population mit einem Ausgangswert von < 2,8 Punkten auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen berücksichtigt wurden. So war ein Einschlusskriterium der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2, dass die Patientinnen während der Run-In-Phase blutungsbedingte Schmerzen mit einem Wert von ≥ 4 Punkten auf der NRS an mindestens 2 Tagen aufweisen mussten. Entsprechend wiesen insgesamt über beide Studien hinweg nur 9 Patientinnen einen Ausgangswert von < 2,8 Punkten auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen auf (vgl. Tabelle 4-33).

Wie die Sensitivitätsanalyse zeigt, erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie jeweils 100,0 % der Patientinnen einen Wert von ≤ 0,1 Punkten auf der NRS für ihre blutungsbedingte Schmerzen. Im Placebo-Arm erreichte keine Patientin einen Wert von ≤ 0,1 Punkten. In SPIRIT 1 ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95% KI]: 8,750 [0,615; 124,543], p = 0,0286). In SPIRIT 2 liegt kein signifikanter Unterschied vor.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Sensitivitätsanalyse für Einzelkomponente 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Responder-Analyse: Patientinnen mit einem Wert von ≤ 0,1 Punkten auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen (Sensitivitätsanalyse für Einzelkomponente 2)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup> [95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup> [95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	3	3 (100,0)	63,000 [0,982; 4042,065]	8,750 [0,615; 124,534]	1,000 [NE; NE]	0,0286
Placebo	4	0				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	1	1 (100,0)	9,000 [0,097; 831,780]	3,000 [0,239; 37,672]	1,000 [NE; NE]	1,0000
Placebo	1	0				
Responder sind definiert als Patientinnen mit einem Wert von ≤ 0,1 Punkten (Patientinnen mit einem Ausgangswert < 2,8 Punkten) auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung. Patientinnen, die < 5 Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, werden als Non-Responder betrachtet.						

<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.

Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen mit einem Ausgangswert von < 2,8 Punkten auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Diese Sensitivitätsanalyse wurde nicht meta-analytisch zusammengefasst.

Insgesamt bestätigen die durchgeführten Sensitivitätsanalysen für die Einzelkomponenten die Robustheit der dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit der Relugolix-Kombinationstherapie.

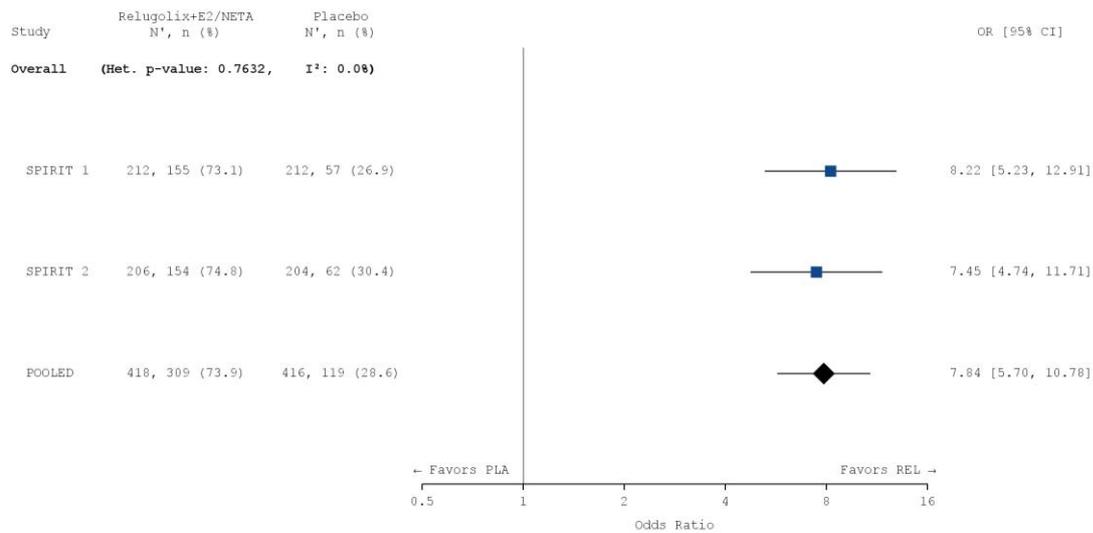
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-analytische Zusammenfassung der Einzelkomponente 1**

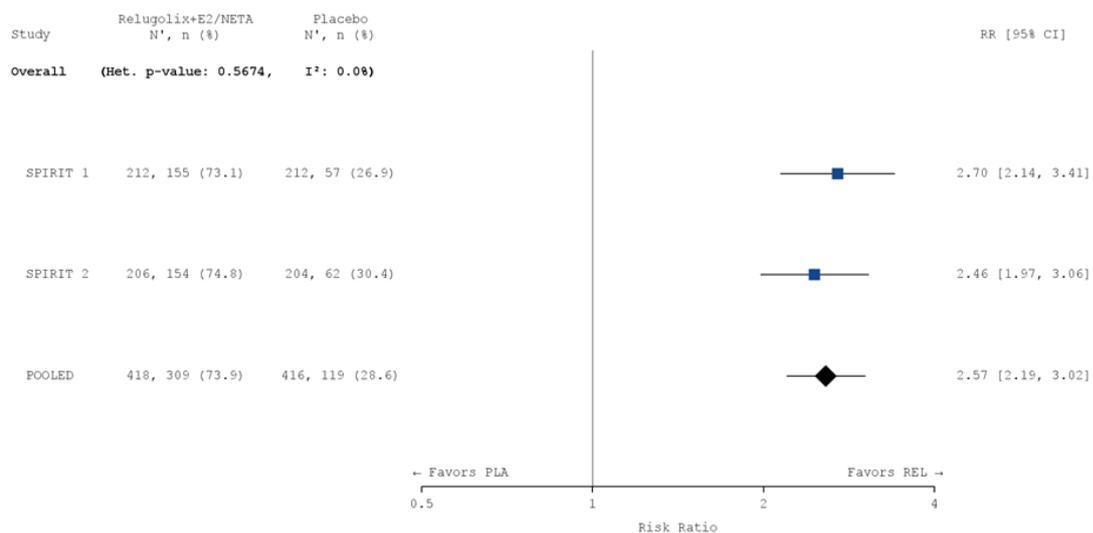
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für diesen Endpunkt (RR [95 % KI]: 2,574 [2,193; 3,020],  $p < 0,0001$ ).

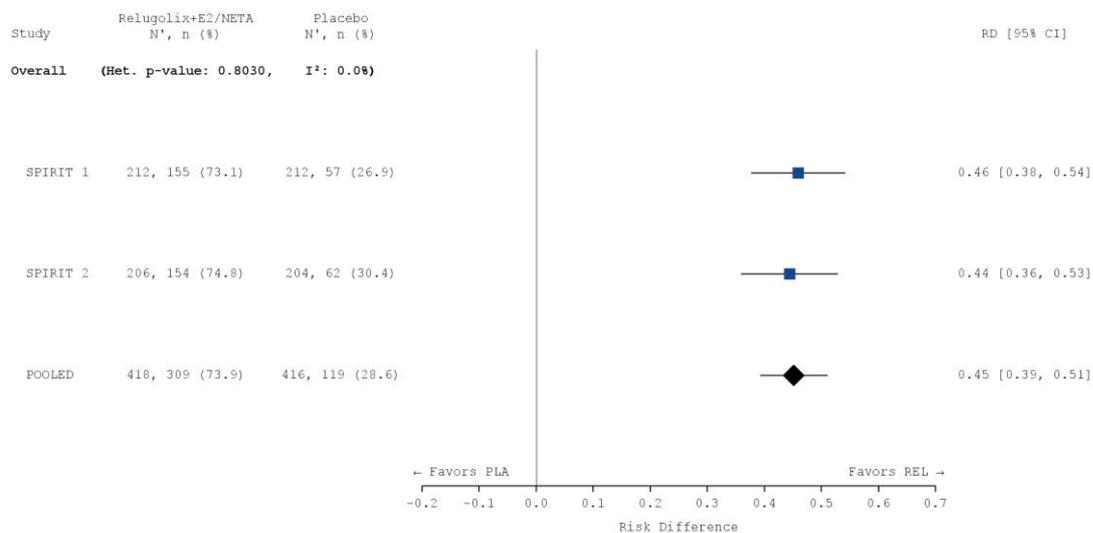
a)



b)



c)



### Abbildung 4-3: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen um mindestens 2,8 Punkte (Einzelkomponente 1)“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-34: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen um mindestens 2,8 Punkte (Einzelkomponente 1)“

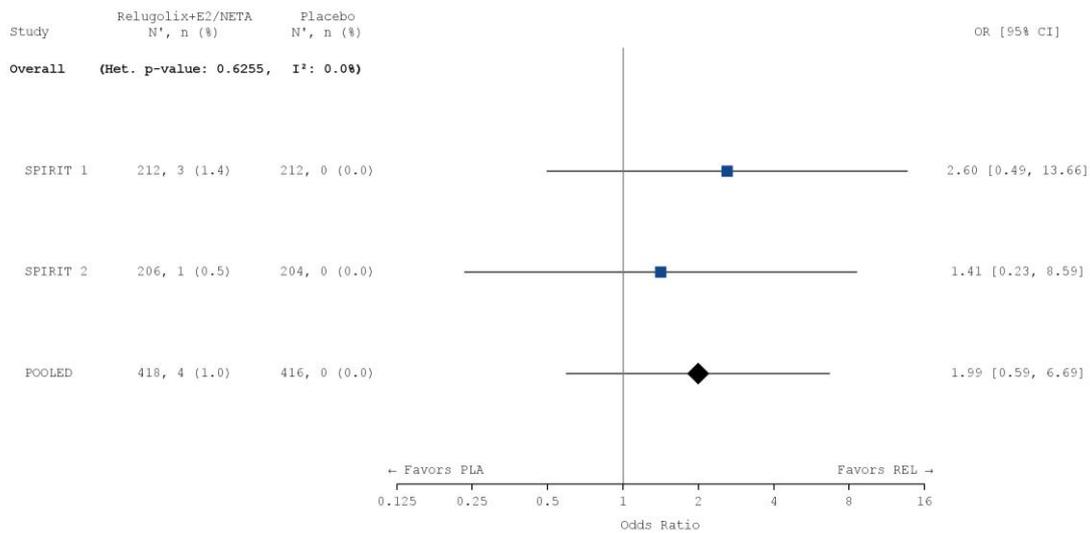
Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen um mindestens 2,8 Punkte (Einzelkomponente 1)						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	309 (73,9)	7,837	2,574	0,452	< 0,0001
Placebo	416	119 (28,6)	[5,697; 10,782]	[2,193; 3,020]	[0,392; 0,511]	
<p>Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 2,8 Punkten auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.</p> <p>Patientinnen, die &lt; 5 Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p><sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p>Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.</p> <p>Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>						

## **Meta-analytische Zusammenfassung der Einzelkomponente 2**

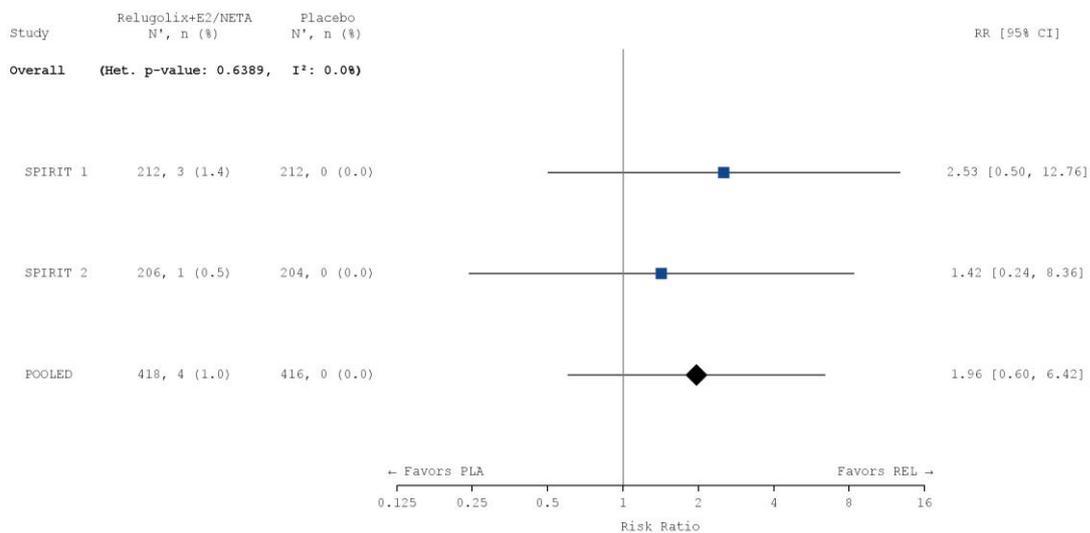
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo für die Einzelkomponente 2. Allerdings gilt es hierbei zu berücksichtigen, dass gemäß dem Einschlusskriterium der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 die Patientinnen während der Run-In-Phase blutungsbedingte Schmerzen mit einem Wert von  $\geq 4$  Punkten auf der NRS an mindestens 2 Tagen aufweisen mussten. Entsprechend wiesen insgesamt nur 9 Patientinnen einen Ausgangswert von  $< 2,8$  Punkten auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen auf (vgl. hierzu die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die Einzelkomponente 2 auf Ebene der Einzelstudien).

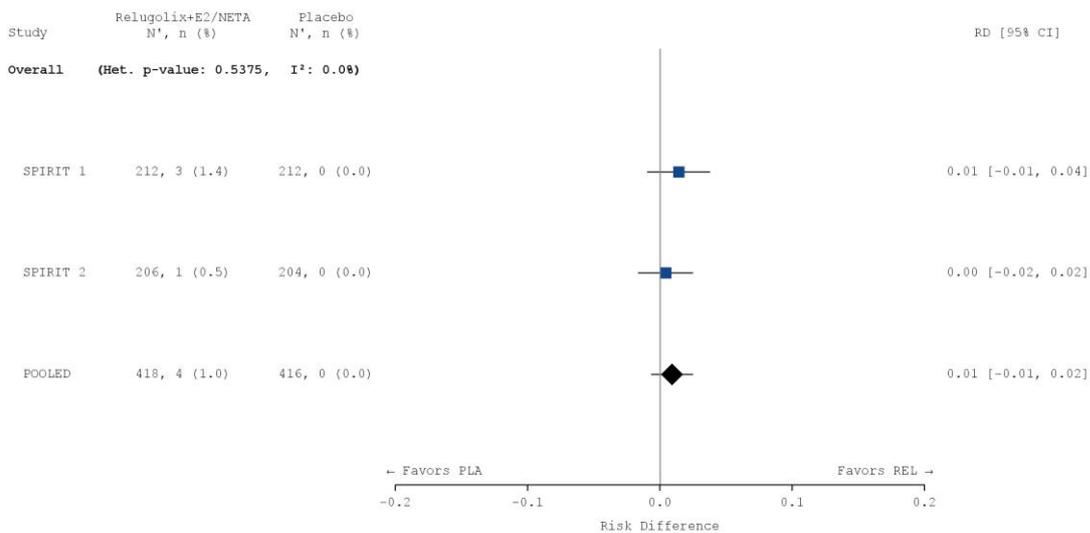
a)



b)



c)



#### Abbildung 4-4: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Patientinnen mit einem Wert von $\leq 0,1$ Punkten auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen (Einzelkomponente 2)“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung ( $< 5$  Jahre /  $\geq 5$  Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung ( $< 5$  Jahre /  $\geq 5$  Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung ( $< 5$  Jahre /  $\geq 5$  Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-35: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Patientinnen mit einem Wert von  $\leq 0,1$  Punkten auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen (Einzelkomponente 2)“

<b>Responder-Analyse: Patientinnen mit einem Wert von <math>\leq 0,1</math> Punkten auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen (Einzelkomponente 2)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup> [95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup> [95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	4 (1,0)	1,987	1,965	0,009	0,2572
Placebo	416	0	[0,591; 6,687]	[0,601; 6,423]	[-0,007; 0,025]	
<p>Responder sind definiert als Patientinnen mit einem Wert von <math>\leq 0,1</math> Punkten (Patientinnen mit einem Ausgangswert <math>&lt; 2,8</math> Punkten) auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.</p> <p>Patientinnen, die <math>&lt; 5</math> Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p><sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p>Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.</p> <p>Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>						

#### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der

meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

## b. Sensitivitätsanalyse 1: Non-Responder

Um die Robustheit der dargestellten Hauptanalysen zu bewerten, werden nachfolgend verschiedene präspezifizierte Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen“ (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.1b bis 4.3.1.3.1.1.1.1f) dargestellt.

Für diese Sensitivitätsanalyse wurden Patientinnen als Non-Responder betrachtet, wenn diese die Studienmedikation während der ersten 12 Wochen der Behandlungsphase aufgrund eines UE oder mangelnder Wirksamkeit absetzten, oder die Studienmedikation innerhalb der ersten 5 Wochen aus einem beliebigen Grund abgesetzt wurde.

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 74,1 % bzw. 73,3 % der Patientinnen eine spürbare Reduktion ihrer blutungsbedingten Schmerzen. Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 26,4 % bzw. 30,4 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 2,783 [2,200; 3,519],  $p < 0,0001$  bzw. 2,409 [1,931; 3,004],  $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen (Sensitivitätsanalyse 1 – Non-Responder)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen (Sensitivitätsanalyse 1 – Non-Responder)						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	157 (74,1)	8,807 [5,595; 13,862]	2,783 [2,200; 3,519]	0,473 [0,391; 0,555]	< 0,0001
Placebo	212	56 (26,4)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	151 (73,3)	6,862 [4,390; 10,726]	2,409 [1,931; 3,004]	0,429 [0,343; 0,515]	< 0,0001
Placebo	204	62 (30,4)				
<p>Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 2,8 Punkten oder einem Wert von <math>\leq 0,1</math> Punkten (Patientinnen mit einem Ausgangswert <math>&lt; 2,8</math> Punkten) auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.</p> <p>Patientinnen, die <math>&lt; 5</math> Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, sowie Patientinnen, die die Behandlung vor Woche 12 aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder mangelnder Wirksamkeit abgebrochen haben, werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p><sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p>						

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.

Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Diese Sensitivitätsanalyse bestätigt somit die Robustheit der dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit der Relugolix-Kombinationstherapie.

Die Sensitivitätsanalyse wurde nicht meta-analytisch zusammengefasst.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

### c. Sensitivitätsanalyse 2: Completers-Population

Für diese Sensitivitätsanalyse wurde die sogenannte Completers-Population herangezogen, diese war definiert als Patientinnen der mITT-Population, die die 24-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen haben.

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 81,2 % bzw. 83,2 % der Patientinnen eine spürbare Reduktion ihrer blutungsbedingten Schmerzen. Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 29,9 % bzw. 32,5 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 2,688 [2,124; 3,403],  $p < 0,0001$  bzw. 2,536 [2,021; 3,181],  $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen (Sensitivitätsanalyse 2 – Completers-Population)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen (Sensitivitätsanalyse 2 – Completers-Population)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup> [95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup> [95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	181	147 (81,2)	10,534	2,688	0,508	< 0,0001
Placebo	174	52 (29,9)	[6,360; 17,446]	[2,124; 3,403]	[0,420; 0,597]	
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	173	144 (83,2)	11,285	2,536	0,502	< 0,0001
Placebo	166	54 (32,5)	[6,591; 19,321]	[2,021; 3,181]	[0,413; 0,592]	
<p>Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 2,8 Punkten oder einem Wert von <math>\leq 0,1</math> Punkten (Patientinnen mit einem Ausgangswert <math>&lt; 2,8</math> Punkten) auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.</p> <p><sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p>Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.</p> <p>Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Completers-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>						

Diese Sensitivitätsanalyse bestätigt somit die Robustheit der dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit der Relugolix-Kombinationstherapie.

Die Sensitivitätsanalyse wurde nicht meta-analytisch zusammengefasst.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**d. Sensitivitätsanalyse 3: Per-Protocol-Population**

Für diese Sensitivitätsanalyse wurde die Per-Protocol-Population herangezogen.

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 76,6 % bzw. 74,9 % der Patientinnen eine spürbare Reduktion ihrer blutungsbedingten Schmerzen. Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 27,9 % bzw. 30,9 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 2,721 [2,154; 3,437],  $p < 0,0001$  bzw. 2,420 [1,953; 3,026],  $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen (Sensitivitätsanalyse 3 – Per-Protocol-Population)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen (Sensitivitätsanalyse 3 – Per-Protocol-Population)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup> [95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup> [95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	197	151 (76,6)	9,290 [5,788; 14,910]	2,721 [2,154; 3,437]	0,483 [0,399; 0,568]	< 0,0001
Placebo	197	55 (27,9)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	191	143 (74,9)	7,351 [4,611; 11,718]	2,420 [1,935; 3,026]	0,439 [0,351; 0,527]	< 0,0001
Placebo	194	60 (30,9)				
<p>Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 2,8 Punkten oder einem Wert von <math>\leq 0,1</math> Punkten (Patientinnen mit einem Ausgangswert <math>&lt; 2,8</math> Punkten) auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.</p> <p>Patientinnen, die <math>&lt; 5</math> Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p><sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p>Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.</p> <p>Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Per-Protocol-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>						

Diese Sensitivitätsanalyse bestätigt somit die Robustheit der dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit der Relugolix-Kombinationstherapie.

Die Sensitivitätsanalyse wurde nicht meta-analytisch zusammengefasst.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**e. Sensitivitätsanalyse 4: Multiple Imputation**

Für diese Sensitivitätsanalyse wurde eine multiple Imputation (Markov-Chain-Monte-Carlo-Imputation) verwendet, um fehlende oder unvollständige Werte zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung zu imputieren.

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 74,5 % bzw. 75,2 % der Patientinnen eine spürbare Reduktion ihrer blutungsbedingten Schmerzen. Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 27,2 % bzw. 30,5 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 2,721 [2,160; 3,429],  $p < 0,0001$  bzw. 2,462 [1,973; 3,072],  $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen (Sensitivitätsanalyse 4 – Multiple Imputation)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen (Sensitivitätsanalyse 4 – Multiple Imputation)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>OR<sup>1</sup></b> <b>[95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup></b> <b>[95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup></b> <b>[95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	74,5	8,611 [5,478; 13,536]	2,721 [2,160; 3,429]	0,470 [0,388; 0,553]	< 0,0001
Placebo	212	27,2				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	75,2	7,601 [4,810; 12,013]	2,462 [1,973; 3,072]	0,447 [0,361; 0,533]	< 0,0001
Placebo	204	30,5				
<p>Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 2,8 Punkten oder einem Wert von <math>\leq 0,1</math> Punkten (Patientinnen mit einem Ausgangswert <math>&lt; 2,8</math> Punkten) auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.</p> <p>Die Prozentsätze werden aus jedem der 100 imputierten Datensätze geschätzt und gemäß Rubin's Rule kombiniert.</p> <p><sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p>Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.</p> <p>Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>						

Diese Sensitivitätsanalyse bestätigt somit die Robustheit der dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit der Relugolix-Kombinationstherapie.

Die Sensitivitätsanalyse wurde nicht meta-analytisch zusammengefasst.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**f. Sensitivitätsanalyse 5: Ausschließlich beobachtete Werte**

Für diese Sensitivitätsanalyse wurde keine Imputation von fehlenden Werten durchgeführt.

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 74,1 % bzw. 75,2 % der Patientinnen eine spürbare Reduktion ihrer blutungsbedingten Schmerzen. Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 27,4 % bzw. 30,4 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 2,688 [2,136; 3,383],  $p < 0,0001$  bzw. 2,469 [1,982; 3,075],  $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen (Sensitivitätsanalyse 5 – ausschließlich beobachtete Werte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen (Sensitivitätsanalyse 5 – Ausschließlich beobachtete Werte)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup> [95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup> [95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	157 (74,1)	8,391 [5,345; 13,173]	2,688 [2,136; 3,383]	0,464 [0,381; 0,547]	< 0,0001
Placebo	212	58 (27,4)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	155 (75,2)	7,486 [4,776; 11,735]	2,469 [1,982; 3,075]	0,448 [0,363; 0,534]	< 0,0001
Placebo	204	62 (30,4)				
<p>Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 2,8 Punkten oder einem Wert von <math>\leq 0,1</math> Punkten (Patientinnen mit einem Ausgangswert <math>&lt; 2,8</math> Punkten) auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.</p> <p>Patientinnen, die <math>&lt; 5</math> Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p><sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p>Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.</p> <p>Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>						

Diese Sensitivitätsanalyse bestätigt somit die Robustheit der dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit der Relugolix-Kombinationstherapie.

Die Sensitivitätsanalyse wurde nicht meta-analytisch zusammengefasst.

Insgesamt unterstützten die hier durchgeführten Sensitivitätsanalysen die primäre Analyse des Endpunktes „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen“ über beide Studien hinweg. Die dargestellten Sensitivitätsanalysen bestätigen somit die Robustheit der Ergebnisse zur Wirksamkeit der Relugolix-Kombinationstherapie.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.1.2 Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nachfolgend ist die mittlere Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Diese beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -4,30 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -4,23 Punkte in SPIRIT 2 (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -1,54 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -1,69 Punkte in SPIRIT 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen in den Behandlungsarmen von -2,76 Punkten [-3,15; -2,38] bzw. -2,54 Punkten [-2,93; -2,15] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in SPIRIT 1 und SPIRIT 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p < 0,0001$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in SPIRIT 1 -1,12 [-1,33; -0,92] und in SPIRIT 2 -1,04 [-1,25; -0,84]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g für beide Studien vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
<i>Baseline</i>						
Relugolix+E2/NETA	212	212 (100,0)	7,18 (1,698)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	212	212 (100,0)	7,06 (1,665)	NC (NC) NC (NC)		
<i>Woche 4</i>						
Relugolix+E2/NETA	212	202 (95,3)	5,67 (2,631)	202 (95,3) -1,25 (0,170)	-0,43 [-0,85; -0,02] 0,0421	-0,20 [-0,40; -0,01]
Placebo	212	205 (96,7)	6,04 (2,368)	205 (96,7) -0,82 (0,169)		
<i>Woche 8</i>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

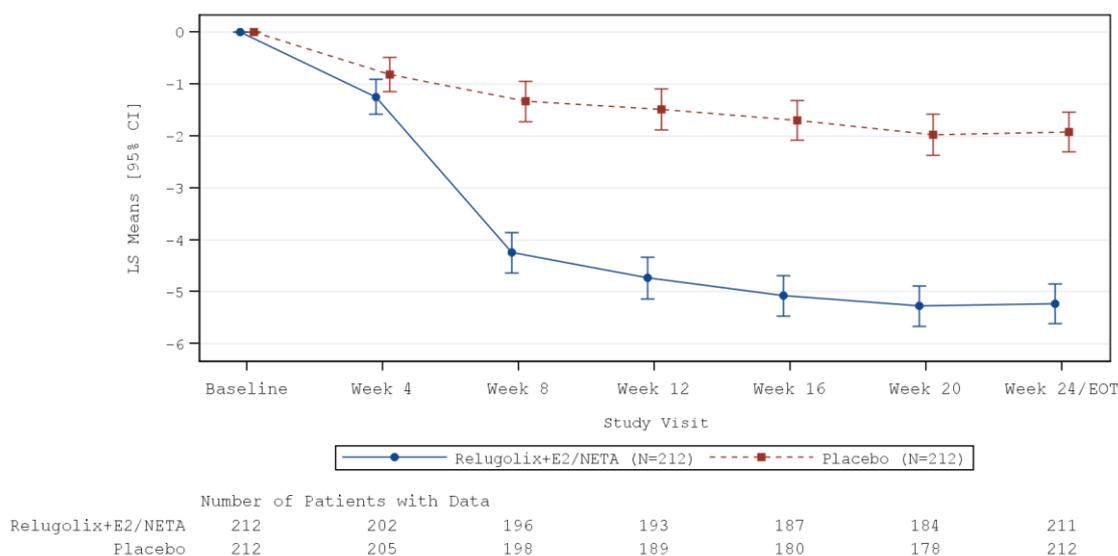
Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Relugolix+E2/NETA	212	196 (92,5)	2,59 (3,162)	196 (92,5) -4,25 (0,201)	-2,91 [-3,42; -2,40] < 0,0001	-1,14 [-1,35; -0,93]
Placebo	212	198 (93,4)	5,62 (2,315)	198 (93,4) -1,34 (0,199)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	193 (91,0)	2,05 (2,977)	193 (91,0) -4,74 (0,201)	-3,25 [-3,77; -2,74] < 0,0001	-1,27 [-1,49; -1,05]
Placebo	212	189 (89,2)	5,46 (2,445)	189 (89,2) -1,49 (0,201)		
<b>Woche 16</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	187 (88,2)	1,67 (2,812)	187 (88,2) -5,08 (0,197)	-3,38 [-3,88; -2,88] < 0,0001	-1,37 [-1,60; -1,14]
Placebo	212	180 (84,9)	5,16 (2,493)	180 (84,9) -1,70 (0,197)		
<b>Woche 20</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	184 (86,8)	1,42 (2,601)	184 (86,8) -5,28 (0,198)	-3,30 [-3,80; -2,80] < 0,0001	-1,35 [-1,58; -1,12]
Placebo	212	178 (84,0)	4,86 (2,579)	178 (84,0) -1,98 (0,199)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	211 (99,5)	1,71 (2,873)	211 (99,5) -5,23 (0,195)	-3,31 [-3,81; -2,81] < 0,0001	-1,28 [-1,49; -1,07]
Placebo	212	212 (100,0)	4,93 (2,640)	212 (100,0) -1,92 (0,195)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	211 (99,5)	2,68 (2,387)	211 (99,5) -4,30 (0,159)	-2,76 [-3,15; -2,38] < 0,0001	-1,12 [-1,33; -0,92]

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Placebo	212	212 (100,0)	5,28 (2,238)	212 (100,0) -1,54 (0,159)		
<b>SPIRIT 2</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	206 (100,0)	7,06 (1,567)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	204	204 (100,0)	7,01 (1,566)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 4</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	200 (97,1)	5,54 (2,523)	200 (97,1) -1,30 (0,156)	-0,42 [-0,83; -0,02] 0,0388	-0,21 [-0,40; -0,01]
Placebo	204	200 (98,0)	5,95 (2,302)	200 (98,0) -0,87 (0,157)		
<b>Woche 8</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	190 (92,2)	2,54 (3,130)	190 (92,2) -4,18 (0,193)	-2,77 [-3,28; -2,26] < 0,0001	-1,10 [-1,31; -0,88]
Placebo	204	192 (94,1)	5,37 (2,484)	192 (94,1) -1,41 (0,194)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	186 (90,3)	1,97 (2,978)	186 (90,3) -4,69 (0,197)	-2,97 [-3,49; -2,45] < 0,0001	-1,17 [-1,39; -0,95]
Placebo	204	188 (92,2)	5,08 (2,524)	188 (92,2) -1,72 (0,197)		
<b>Woche 16</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	182 (88,3)	1,73 (2,863)	182 (88,3) -4,96 (0,193)	-2,98 [-3,49; -2,47] < 0,0001	-1,21 [-1,44; -0,99]
Placebo	204	178 (87,3)	4,76 (2,542)	178 (87,3) -1,98 (0,194)		
<b>Woche 20</b>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Relugolix+E2/NETA	206	178 (86,4)	1,60 (2,827)	178 (86,4) -5,00 (0,192)	-2,92 [-3,43; -2,41] < 0,0001	-1,20 [-1,42; -0,97]
Placebo	204	176 (86,3)	4,63 (2,565)	176 (86,3) -2,09 (0,194)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	205 (99,5)	1,60 (2,883)	205 (99,5) -5,25 (0,190)	-3,17 [-3,68; -2,67] < 0,0001	-1,22 [-1,44; -1,01]
Placebo	204	203 (99,5)	4,74 (2,729)	203 (99,5) -2,08 (0,193)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	206 (100,0)	2,65 (2,531)	206 (100,0) -4,23 (0,153)	-2,54 [-2,93; -2,15] < 0,0001	-1,04 [-1,25; -0,84]
Placebo	204	203 (99,5)	5,15 (2,177)	203 (99,5) -1,69 (0,154)		
<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet. <sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte <sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, <i>Treatment-by-Visit Interaction</i> , Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe für Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo. KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet ( <i>Not Calculated</i> ); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.						

a)



b)

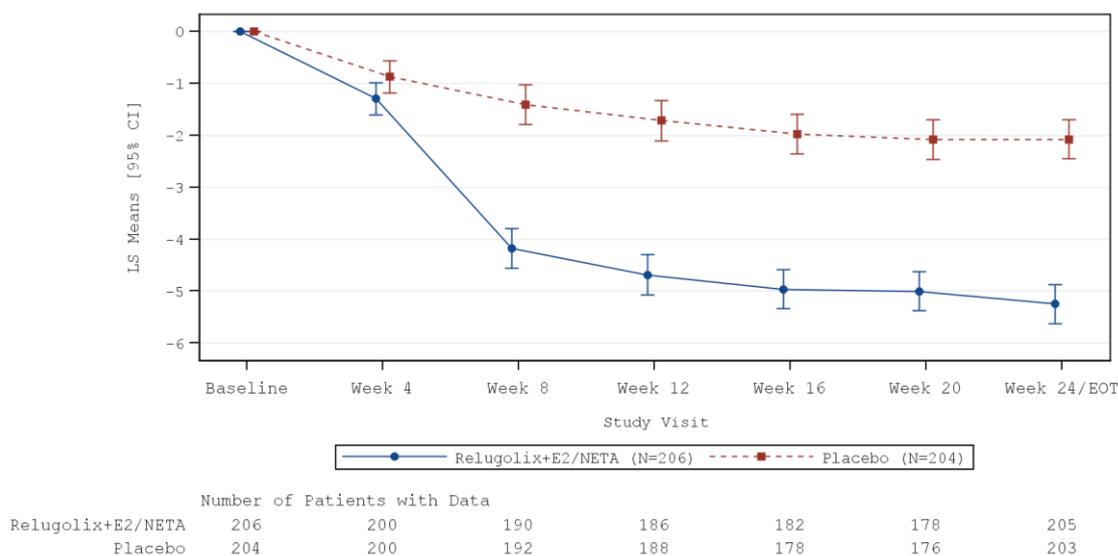


Abbildung 4-5: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

a) SPIRIT 1, b) SPIRIT 2, CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum*

*einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

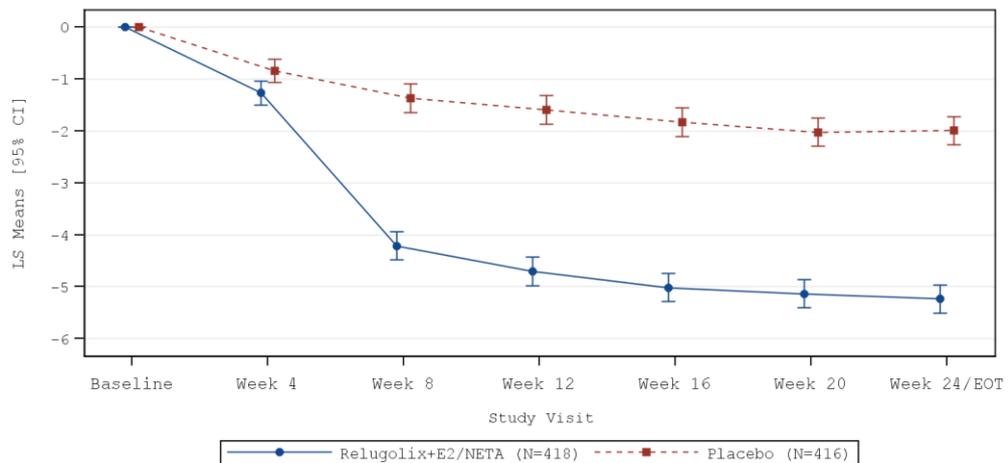
### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Die mittlere Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -4,26 Punkte (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -1,61 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen in den Behandlungsarmen von -2,65 Punkten [-2,93; -2,38] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p < 0,0001$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei -1,08 [-1,23; -0,94]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g damit vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen. Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

a)



	Number of Patients with Data						
Relugolix+E2/NETA	418	402	386	379	369	362	416
Placebo	416	405	390	377	358	354	415

b)

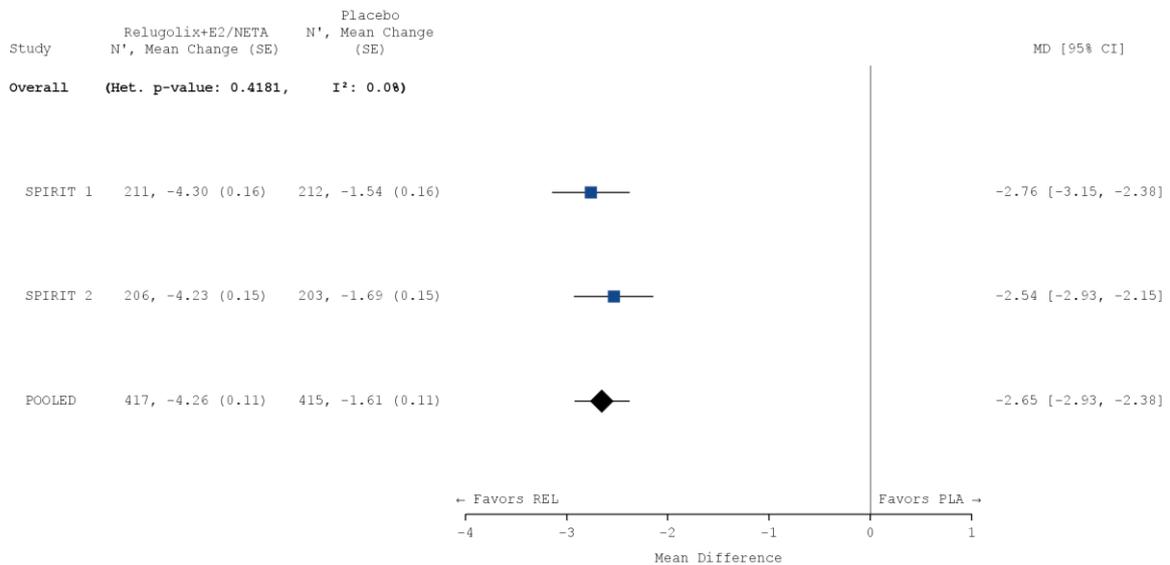


Abbildung 4-6: Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen“

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet.

a) Liniendiagramm. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

b) Forest Plot

CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-42: Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	418 (100,0)	7,12 (1,634)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	416	416 (100,0)	7,04 (1,615)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 4</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	402 (96,2)	5,61 (2,575)	402 (96,2) -1,27 (0,115)	-0,43 [-0,72; -0,14] 0,0034	-0,21 [-0,35; -0,07]
Placebo	416	405 (97,4)	6,00 (2,333)	405 (97,4) -0,84 (0,115)		
<b>Woche 8</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	386 (92,3)	2,56 (3,142)	386 (92,3) -4,21 (0,139)	-2,84 [-3,20; -2,48] < 0,0001	-1,12 [-1,27; -0,97]
Placebo	416	390 (93,8)	5,50 (2,400)	390 (93,8) -1,37 (0,139)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	379 (90,7)	2,01 (2,974)	379 (90,7) -4,71 (0,140)	-3,11 [-3,48; -2,75] < 0,0001	-1,22 [-1,38; -1,07]
Placebo	416	377 (90,6)	5,27 (2,489)	377 (90,6) -1,60 (0,141)		
<b>Woche 16</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	369 (88,3)	1,70 (2,834)	369 (88,3) -5,02 (0,137)	-3,18 [-3,54; -2,83] < 0,0001	-1,29 [-1,45; -1,13]
Placebo	416	358 (86,1)	4,96 (2,522)	358 (86,1) -1,83 (0,138)		
<b>Woche 20</b>						

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Relugolix+E2/NETA	418	362 (86,6)	1,51 (2,712)	362 (86,6) -5,14 (0,138)	-3,11 [-3,47; -2,75] < 0,0001	-1,27 [-1,43; -1,11]
Placebo	416	354 (85,1)	4,75 (2,571)	354 (85,1) -2,03 (0,139)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	416 (99,5)	1,66 (2,875)	416 (99,5) -5,24 (0,136)	-3,24 [-3,60; -2,89] < 0,0001	-1,25 [-1,40; -1,10]
Placebo	416	415 (99,8)	4,84 (2,683)	415 (99,8) -1,99 (0,136)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	417 (99,8)	2,67 (2,456)	417 (99,8) -4,26 (0,110)	-2,65 [-2,93; -2,38] < 0,0001	-1,08 [-1,23; -0,94]
Placebo	416	415 (99,8)	5,22 (2,207)	415 (99,8) -1,61 (0,110)		

<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet.

<sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte

<sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe für Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo.  
KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed effect Model Repeat Measurement*; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet (*Not Calculated*); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.1.2 Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung der Endpunkte zu nicht-menstruellen Beckenschmerzen, gemessen anhand der numerischen Rating-Skala (NRS)

Studie	Operationalisierung			
SPIRIT 1/ SPIRIT 2	<b>Definition:</b>			
	In SPIRIT 1 und SPIRIT 2 trugen die Patientinnen täglich in ihrem elektronischen Tagebuch ( <i>eDiary</i> ) die maximale Intensität ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen ein. Der Schmerz wurde von den Patientinnen dabei anhand einer numerischen Rating-Skala (NRS) eingestuft. Auf dieser 11-Punkte-Skala entspricht ein Wert von 0 keinem Schmerz, ein Wert von 1 bis 3 einem leichten Schmerz, Werte zwischen 4 und 6 mäßigem Schmerz und Werte von 7 bis 10 einem starken Schmerz [66]. Die Patientinnen führten dieses elektronische Tagebuch von der Run-In-Phase über die Behandlungsphase bis Studienende.			
	Zusätzlich wurden auch Angaben zur Menstruation/zur Blutung (hierbei wurden auch Schmierblutungen berücksichtigt) und zur sexuellen Aktivität täglich im elektronischen Tagebuch erfasst. Dies ermöglicht eine separate Aufschlüsselung der NRS-Werte für blutungsbedingte Schmerzen, für nicht-menstruelle Beckenschmerzen sowie für Dyspareunie.			
	Weiterhin wurde auch die Einnahme von Analgetika täglich im elektronischen Tagebuch dokumentiert, um ausschließen zu können, dass eine Reduktion der Schmerzen auf eine gesteigerte Einnahme von Analgetika zurückzuführen ist. Hierbei wurde erfasst, welche Analgetika (inklusive Dosierung and Anzahl der Tabletten) von den Patientinnen zur Behandlung der Endometriose-bedingten Schmerzen eingenommen wurden. Diese Angaben wurden bei der Auswertung der entsprechenden Endpunkte gemäß den Vorgaben in Tabelle 4-44 berücksichtigt.			
	Tabelle 4-44: Berücksichtigung des Analgetikabedarfs zur Ermittlung des Responder-Status in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2			
	<b>Analgetika-bedarf zur Behandlung Endometriose-bedingter Schmerzen zu Baseline</b>	<b>Analgetikabedarf der Stufe 1<sup>a</sup> zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung</b>	<b>Analgetikabedarf der Stufe 2<sup>b</sup> zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung</b>	<b>Responder-Status hinsichtlich des Analgetika-bedarfs<sup>c</sup></b>
	Keine Analgetika	Jeglicher Bedarf	ODER jeglicher Bedarf	Non-Responder
		Kein Bedarf	UND kein Bedarf	Responder
	Ausschließlich Analgetika der Stufe 1	Bedarf um > 15 % gestiegen gegenüber Baseline	UND kein Bedarf oder jeglicher Bedarf	Non-Responder
		Kein Bedarf mehr, Bedarf reduziert oder stabil	UND kein Bedarf	Responder
Ausschließlich Analgetika der Stufe 2	Kein Bedarf	UND Bedarf um > 15 % gestiegen gegenüber Baseline	Non-Responder	
	Jeglicher Bedarf	UND Bedarf stabil	Responder	
	Kein Bedarf	UND kein Bedarf mehr, Bedarf reduziert oder stabil		
	Einnahme begonnen	UND kein Bedarf mehr oder Bedarf reduziert		

Analgetika der Stufe 1 und 2	Bedarf um > 15 % gestiegen gegenüber Baseline	UND Bedarf stabil oder um > 15 % gestiegen gegenüber Baseline	Non Responder
	Bedarf stabil	UND Bedarf um > 15 % gestiegen gegenüber Baseline	
	Bedarf reduziert		
	Kein Bedarf mehr		
	Bedarf um > 15 % gestiegen gegenüber Baseline	UND kein Bedarf mehr oder Bedarf reduziert	Responder
	Bedarf stabil	UND kein Bedarf mehr, Bedarf reduziert oder stabil	
	Bedarf reduziert		
	Kein Bedarf mehr		

a Stufe 1: Ibuprofen (200 mg)

b Stufe 2: Fixkombination aus Tramadol (37,5 mg)/Paracetamol (325 mg), Tramadol (50 mg), Codein (30 mg), Fixkombination aus Codein (30 mg)/Paracetamol (300 mg), Fixkombination aus Codein (30 mg)/Paracetamol (500 mg), Fixkombination aus Codein (15 mg)/Paracetamol (500 mg), Fixkombination aus Hydrocodon (5 mg)/Paracetamol (325 mg)

c Non-Responder = Patientin wurde für die Responder-Analysen zu nicht-menstruellen Beckenschmerzen (gemessen anhand der NRS) als Non-Responder eingestuft; Responder = Patientinnen wurden als Responder für den Endpunkt „Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (gemessen anhand der NRS)“ eingestuft, wenn zusätzlich auch eine ausreichende Verringerung der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (Verringerung um mindestens 2,1 Punkte bzw. Erreichen eines NRS-Scores von  $\leq 0,1$  Punkten) zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung gegenüber Baseline erreicht wurde.

Im Rahmen der durchgeführten Responder-Analysen wurde eine Patientin als Responder definiert,

- wenn sich der NRS-Score für nicht-menstruelle Beckenschmerzen vom Ausgangswert bis zur Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung um mindestens 2,1 Punkte verringerte ODER
- die Patientin zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung einen NRS-Score  $\leq 0,1$  aufwies, wenn ihr Ausgangswert für nicht-menstruelle Beckenschmerzen einem NRS-Score  $< 2,1$  entsprach,
- UND die Patientin zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert keinen erhöhten Bedarf an studienspezifischen Analgetika zur Behandlung der Endometriose-bedingten Schmerzen aufwies (vgl. Tabelle 4-44).

In den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wurden zur Bestimmung einer geeigneten MID für die Endpunkte zu den nicht-menstruellen Beckenschmerzen (gemessen anhand der NRS) ankerbasierte Analysen (unterstützt durch kumulative Verteilungsfunktionen und Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen) unter Verwendung gepoolter, verblindeter Daten aus den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 (jeweils etwa 200 Patientinnen aus den beiden Studien) herangezogen [39]. Ergänzend wurden auch die Ergebnisse einer Patientenbefragung (Studie MVT-601-038) bei der Festlegung der MIDs als unterstützende Informationen berücksichtigt [39]: Bei der Studie MVT-601-038 handelt es sich um eine Teilstudie der beiden Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2. Hierfür wurden Patientinnen, die eine der Phase-III-Studien an ausgewählten Standorten in den USA abgeschlossen hatten, dazu befragt, welche Veränderung hinsichtlich der nicht-menstruellen Beckenschmerzen, gemessen anhand der NRS, sie als bedeutsam einstufen würden. Mit Hilfe des beschriebenen Vorgehens wurde für die Responder-Analyse zu den nicht-menstruellen Beckenschmerzen (gemessen anhand der NRS) eine MID von 2,1 Punkten ermittelt (d. h. eine Reduktion der Schmerzen vom Ausgangswert bis zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung).

Zur Bestimmung des Ausgangswertes für nicht-menstruelle Beckenschmerzen, gemessen anhand der NRS, wurde die Run-In-Phase herangezogen: So wurde der Zeitraum zwischen der ersten Placebo-Einnahme in der Run-In-Phase bis zum Tag vor der ersten Einnahme der Studienmedikation im Rahmen der randomisierten Behandlung betrachtet. Der Ausgangswert für nicht-menstruelle Beckenschmerzen war dabei definiert als der Mittelwert der NRS-Werte für die

Tage ohne berichtete Blutung während der Run-In-Phase. Die mittleren NRS-Werte zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung wurden basierend auf den täglich erhobenen NRS-Werten, die in den letzten 35 Kalendertagen unmittelbar vor und einschließlich der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden, ermittelt. Die Zeitspanne von 35 Tagen wurde verwendet, um sicher zu stellen, dass jeweils die gesamte Zyklusdauer der Patientinnen abgedeckt war.

**Erhebungszeitpunkt:**

Die Erhebung dieses Endpunktes erfolgte täglich mittels eines elektronischen Tagebuchs innerhalb der Run-In-Phase sowie während der gesamten Behandlungsdauer (Woche 0 bis Woche 24).

**Analysepopulation:**

Die Analyse erfolgte auf Basis der *modified Intent to Treat* (mITT)-Population. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die die Studienmedikation im Rahmen der randomisierten Behandlungsphase (Relugolix bzw. Placebo-Tablette oder E2/NETA bzw. Placebo-Kapsel) eingenommen haben (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis).

**Umgang mit fehlenden Werten:**

Für die Responder-Analyse wurden die folgenden Regeln für den Umgang mit fehlenden Werten zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung definiert (Tabelle 4-45):

Tabelle 4-45: Umgang mit fehlenden Werten bei der Bestimmung des durchschnittlichen NRS-Wertes für nicht-menstruelle Beckenschmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung

Dauer der Behandlung	Anzahl der im elektronischen Tagebuch dokumentierten Tage mit NRS-Werten für nicht-menstruelle Beckenschmerzen	Durchschnittlicher NRS-Wert für nicht-menstruelle Beckenschmerzen	Responder-Status <sup>a</sup>
≥ 5 Wochen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Non-Responder
≥ 5 Wochen	≥ 14 Tage	Beobachtet	Basierend auf der beobachteten Veränderung gegenüber Baseline und Analgetikabedarf
	< 14 Tage	Fehlend (Imputation mittels MMRM)	Basierend auf der imputierten Veränderung gegenüber Baseline und Analgetikabedarf

<sup>a</sup> Bestimmt durch Vergleich der Veränderung der beobachteten (oder imputierten) Werte gegenüber Baseline unter Berücksichtigung des Schwellenwertes und der Veränderung des Analgetikabedarfs gegenüber Baseline.  
eCRF: *electronic Case Report Form*; MMRM: *Mixed effect Model Repeat Measurement*

**Darstellung im Dossier:**

In Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2.1 sind die folgenden Analysen dargestellt:

- Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen um mindestens 2,1 Punkte ODER Patientinnen mit einem Wert von  $\leq 0,1$  Punkten zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung<sup>19</sup>

*Post hoc* definierte Sensitivitätsanalysen zu den Einzelkomponenten (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.1a):

- Responder-Analyse (Einzelkomponente 1): Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen um mindestens 2,1 Punkte zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung
- Responder-Analyse (Einzelkomponente 2): Patientinnen mit einem Wert von  $\leq 0,1$  Punkten auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung
  - Zusätzliche Sensitivitätsanalyse für Einzelkomponente 2: Für diese Sensitivitätsanalyse wurden nur Patientinnen der mITT-Population mit einem Ausgangswert von  $< 2,1$  Punkten auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen berücksichtigt.

Darüber hinaus wurden jeweils die folgenden *a priori* definierten Sensitivitätsanalysen durchgeführt (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2.1b bis Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2.1e):

- Sensitivitätsanalyse 1: Non-Responder  
Eine Patientin wurde als Non-Responder betrachtet, wenn die Patientin die Studienmedikation während der ersten 12 Wochen aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UE) oder mangelnder Wirksamkeit absetzte, oder die Patientin die Studienmedikation innerhalb der ersten 5 Wochen aus einem beliebigen Grund absetzte. Bei allen anderen Patientinnen wurde der Responder-Status anhand der vorliegenden Werte zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung entsprechend der primären Analyse ermittelt.
- Sensitivitätsanalyse 2: Completers-Population  
Die Completers-Population war definiert als Patientinnen der mITT-Population, die die 24-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen haben.
- Sensitivitätsanalyse 3: Per-Protocol-Population  
Die Per-Protocol-Population war definiert als Patientinnen der mITT-Population, die keine der angegebenen wichtigen Protokollabweichungen aufwiesen (siehe Abschnitt 5.3 des SAP).
- Sensitivitätsanalyse 4: Multiple Imputation  
Hier wurde eine multiple Imputation (Markov-Chain-Monte-Carlo-Imputation) verwendet, um fehlende oder unvollständige Werte zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung zu imputieren.
- Sensitivitätsanalyse 5: Ausschließlich beobachtete Werte  
Die Endpunkte wurden anhand der beobachteten Werte analysiert, d. h. ohne Imputation fehlender Werte.

In Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2.1f ist die folgende Analyse dargestellt:

<sup>19</sup> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde für die Benennung dieses Endpunktes (sowie der zugehörigen Sensitivitätsanalysen) im Dossier die hier aufgeführte verkürzte Bezeichnung gewählt. In den Studienunterlagen ist der Endpunkt dagegen wie folgt bezeichnet: „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen um mindestens 2,1 Punkte zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung gegenüber dem Ausgangswert ODER Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung einen NRS-Score  $\leq 0,1$  aufwiesen, wenn ihr Ausgangswert für nicht-menstruelle Beckenschmerzen einem NRS-Score  $< 2,1$  entsprach, UND die Patientinnen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert keinen erhöhten Bedarf an studienspezifischen Analgetika zur Behandlung der Endometriose-bedingten Schmerzen aufwiesen.“

- Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen, gemessen anhand der NRS, aufgeschlüsselt nach Visite.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zu nicht-menstruellen Beckenschmerzen, gemessen anhand der numerischen Rating-Skala (NRS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPiRiT 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SPiRiT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung aller hier in diesem Abschnitt dargestellten Endpunkte wurde verblindet durchgeführt. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase der Studien SPiRiT 1 und SPiRiT 2 verblindet. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Hauptanalyse. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

#### 4.3.1.3.1.1.2.1 Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 58,5 % bzw. 66,0 % der Patientinnen eine klinisch relevante Reduktion ihrer nicht-menstruellen Beckenschmerzen (Tabelle 4-47). Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 39,6 % bzw. 42,6 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,477 [1,211; 1,800],  $p < 0,0001$  bzw. 1,537 [1,281; 1,845],  $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	124 (58,5)	2,219 [1,486; 3,314]	1,477 [1,211; 1,800]	0,189 [0,097; 0,280]	< 0,0001
Placebo	212	84 (39,6)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	136 (66,0)	2,676 [1,770; 4,046]	1,537 [1,281; 1,845]	0,230 [0,138; 0,322]	< 0,0001
Placebo	204	87 (42,6)				

Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 2,1 Punkten oder einem Wert von  $\leq 0,1$  Punkten (Patientinnen mit einem Ausgangswert  $< 2,1$  Punkten) auf der NRS zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.

Patientinnen, die  $< 5$  Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, werden als Non-Responder betrachtet.

<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung ( $< 5$  Jahre /  $\geq 5$  Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung ( $< 5$  Jahre /  $\geq 5$  Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung ( $< 5$  Jahre /  $\geq 5$  Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung ( $< 5$  Jahre /  $\geq 5$  Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.

Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die primäre Analyse dieses Endpunktes demonstriert somit über beide Studien hinweg einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

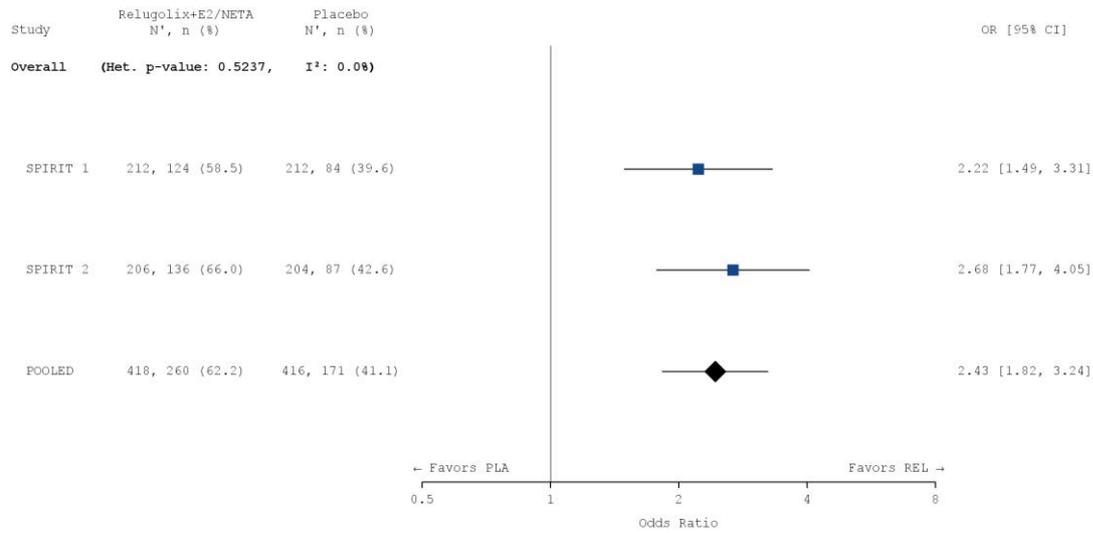
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

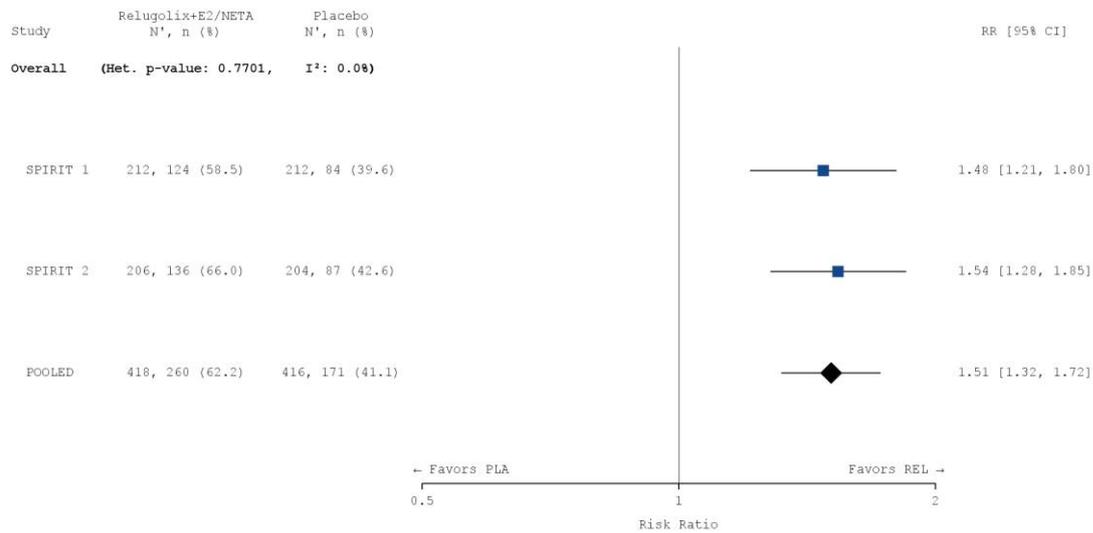
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für diesen Endpunkt (RR [95 % KI]: 1,508 [1,318; 1,725],  $p < 0,0001$ ). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

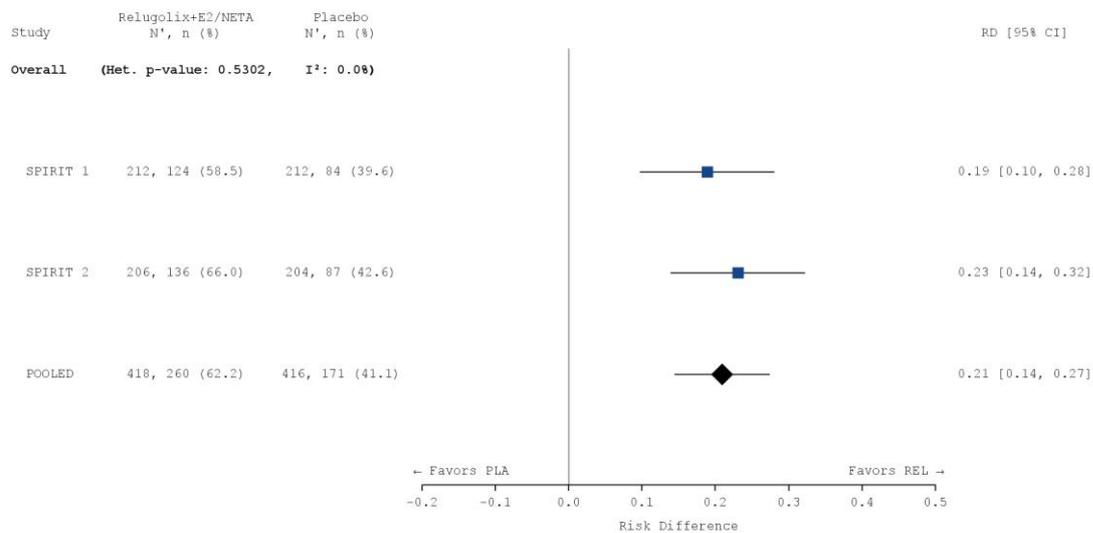
a)



b)



c)



### Abbildung 4-7: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-48: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen“

Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruelle Beckenschmerzen						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	260 (62,2)	2,432 [1,825; 3,242]	1,508 [1,318; 1,725]	0,209 [0,144; 0,274]	< 0,0001
Placebo	416	171 (41,1)				
<p>Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 2,1 Punkten oder einem Wert von ≤ 0,1 Punkten (Patientinnen mit einem Ausgangswert &lt; 2,1 Punkten) auf der NRS zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.</p> <p>Patientinnen, die &lt; 5 Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p><sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p>Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.</p> <p>Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>						

Wie auch auf Einzelstudienbene demonstriert die Meta-Analyse dieses Endpunktes damit insgesamt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**a. Einzelkomponenten: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen um mindestens 2,1 Punkte (Einzelkomponente 1) bzw. Patientinnen mit einem Wert von  $\leq 0,1$  Punkten auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen (Einzelkomponente 2)**

**Einzelkomponente 1: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen um mindestens 2,1 Punkte**

Im Rahmen der *post hoc* durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Einzelkomponenten dieses Endpunktes wurde zunächst der Anteil der Patientinnen bestimmt, die eine Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen um mindestens 2,1 Punkte zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung erreichten (Einzelkomponente 1).

Für diese Einzelkomponente zeigen sich in beiden Studien statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 58,0 % (SPIRIT 1) bzw. 65,0 % (SPIRIT 2) der Patientinnen eine Reduktion ihrer nicht-menstruellen Beckenschmerzen um mindestens 2,1 Punkte. Im Placebo-Arm trifft dies auf 39,2 % bzw. 42,2 % der Patientinnen zu. Zusammenfassend ist der Behandlungsunterschied in beiden Studien im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,482 [1,214; 1,809],  $p < 0,0001$  bzw. 1,532 [1,273; 1,844],  $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen um mindestens 2,1 Punkte (Einzelkomponente 1)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen um mindestens 2,1 Punkte (Einzelkomponente 2)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup> [95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup> [95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	123 (58,0)	2,230 [1,490; 3,339]	1,482 [1,214; 1,809]	0,189 [0,097; 0,280]	< 0,0001
Placebo	212	83 (39,2)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	134 (65,0)	2,602 [1,722; 3,930]	1,532 [1,273; 1,844]	0,225 [0,133; 0,318]	< 0,0001
Placebo	204	86 (42,2)				
Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 2,1 Punkten auf der NRS zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.						
Patientinnen, die < 5 Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, werden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						

<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.

Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

## Einzelkomponente 2: Patientinnen mit einem Wert von ≤ 0,1 Punkten auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen

Im nächsten Schritt wurde im Rahmen der *post hoc* durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den Einzelkomponenten dieses Endpunktes der Anteil der Patientinnen ermittelt, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung hinsichtlich ihrer nicht-menstruellen Beckenschmerzen einen Wert von ≤ 0,1 Punkten auf der NRS erreichten (Einzelkomponente 2).

So erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 0,5 % bzw. 1,5 % der Patientinnen einen Wert von ≤ 0,1 Punkten auf der NRS, ein Wert von ≤ 0,1 Punkten entspricht dabei einer vollständigen Schmerzfreiheit hinsichtlich der nicht-menstruellen Beckenschmerzen. Im Placebo-Arm erreichten jeweils 0,5 % der Patientinnen einen Wert von ≤ 0,1 Punkten. Es zeigt sich kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo (RR [95 % KI]: 1,016 [0,208; 4,972], p = 0,9841 bzw. 1,724 [0,371; 7,998], p = 0,4828).

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Patientinnen mit einem Wert von ≤ 0,1 Punkten auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen (Einzelkomponente 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Responder-Analyse: Patientinnen mit einem Wert von ≤ 0,1 Punkten auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen (Einzelkomponente 2)						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	1 (0,5)	1,015	1,016	0,000	0,9841
Placebo	212	1 (0,5)	[0,199; 5,174]	[0,208; 4,972]	[-0,022; 0,022]	
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	3 (1,5)	1,729	1,724	0,009	0,4828
Placebo	204	1 (0,5)	[0,362; 8,250]	[0,371; 7,998]	[-0,016; 0,034]	
Responder sind definiert als Patientinnen mit einem Wert von ≤ 0,1 Punkten (Patientinnen mit einem Ausgangswert < 2,1 Punkten) auf der NRS zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.						
Patientinnen, die < 5 Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, werden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						

<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.

Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

## Sensitivitätsanalyse für die Einzelkomponente 2

Für die Einzelkomponente 2 wurde eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt, im Rahmen derer ausschließlich Patientinnen der mITT-Population mit einem Ausgangswert von < 2,1 Punkten auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen berücksichtigt wurden. So war ein Einschlusskriterium der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2, dass die Patientinnen während der Run-In-Phase nicht-menstruelle Beckenschmerzen mit einem mittleren Wert von ≥ 2,5 Punkten auf der NRS aufweisen mussten. Alternativ wurden auch Patientinnen eingeschlossen, wenn diese während der Run-In-Phase nicht-menstruelle Beckenschmerzen mit einem mittleren Wert von ≥ 1,25 Punkten auf der NRS aufwiesen und an ≥ 4 Tagen einen Wert von ≥ 5,0 Punkten dokumentierten. Entsprechend wiesen insgesamt über beide Studien hinweg nur 17 Patientinnen einen Ausgangswert von < 2,1 Punkten auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen auf (vgl. Tabelle 4-51).

Wie die Sensitivitätsanalyse zeigt, erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 50,0 % bzw. 100 % der Patientinnen einen Wert von ≤ 0,1 Punkten auf der NRS für ihre nicht-menstruellen Beckenschmerzen. Im Placebo-Arm erreichten 33,3 % bzw. 11,1 % der Patientinnen einen Wert von ≤ 0,1 Punkten. In SPIRIT 2 ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95% KI]: 5,833 [1,274; 26,703], p = 0,0182). In SPIRIT 1 liegt kein signifikanter Unterschied vor.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Sensitivitätsanalyse für Einzelkomponente 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Responder-Analyse: Patientinnen mit einem Wert von ≤ 0,1 Punkten auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen (Sensitivitätsanalyse für Einzelkomponente 2)</b>						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	2	1 (50,0)	2,000	1,500	0,167	1,0000
Placebo	3	1 (33,3)	[0,051; 78,250]	[0,181; 12,459]	[-0,708; 1,000]	
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	3	3 (100,0)	39,667	5,833	0,889	0,0182
Placebo	9	1 (11,1)	[1,279; 1229,867]	[1,274; 26,703]	[0,684; 1,000]	

Responder sind definiert als Patientinnen mit einem Wert von  $\leq 0,1$  Punkten (Patientinnen mit einem Ausgangswert  $< 2,1$  Punkten) auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.

Patientinnen, die  $< 5$  Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, werden als Non-Responder betrachtet.

<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung ( $< 5$  Jahre /  $\geq 5$  Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung ( $< 5$  Jahre /  $\geq 5$  Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung ( $< 5$  Jahre /  $\geq 5$  Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung ( $< 5$  Jahre /  $\geq 5$  Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.

Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen mit einem Ausgangswert von  $< 2,8$  Punkten auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Diese Sensitivitätsanalyse wurde nicht meta-analytisch zusammengefasst.

Insgesamt bestätigen die durchgeführten Sensitivitätsanalysen für die Einzelkomponenten die Robustheit der dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit der Relugolix-Kombinationstherapie.

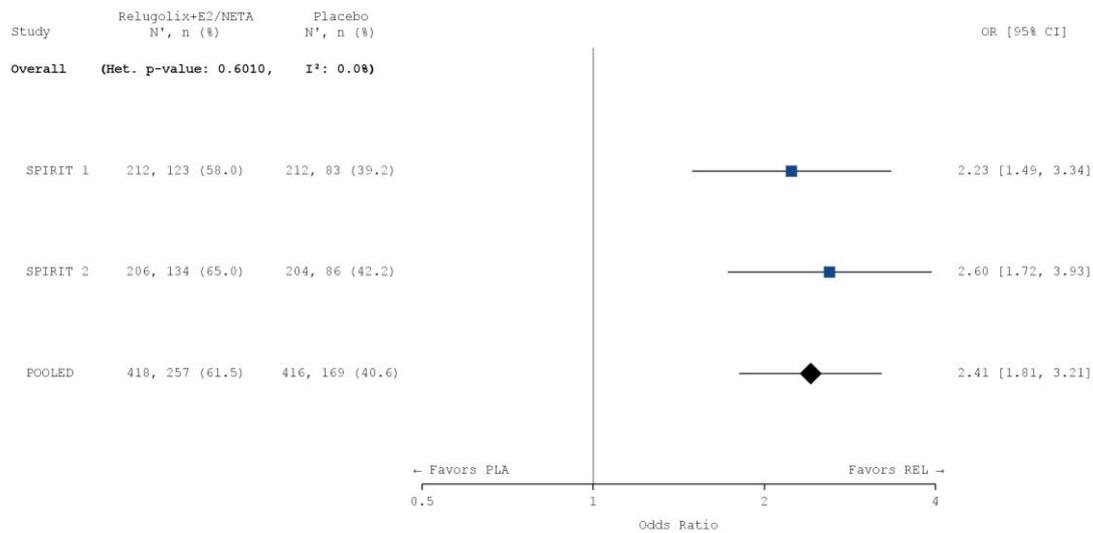
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### Meta-analytische Zusammenfassung der Einzelkomponente 1

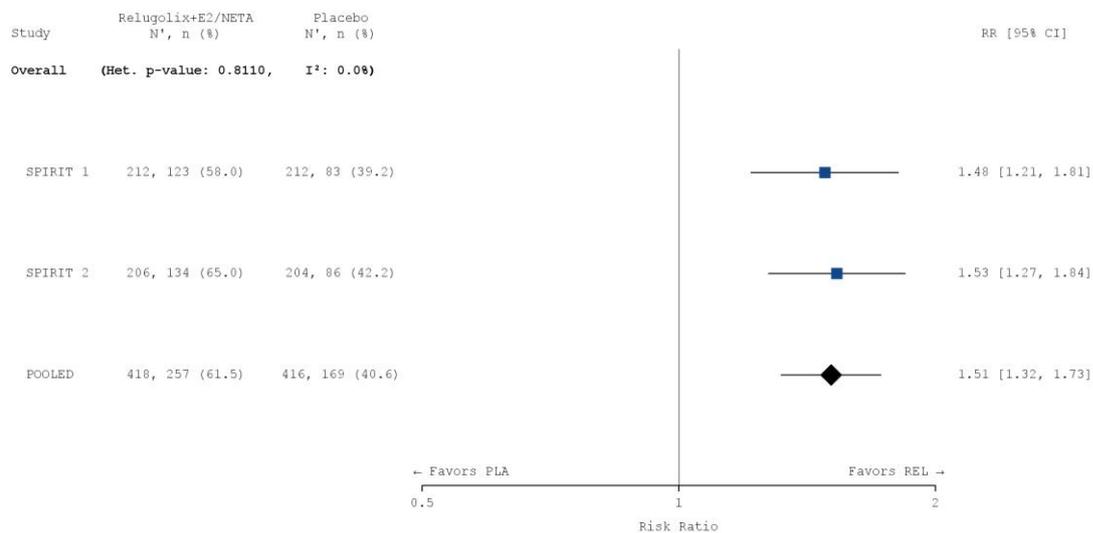
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für diesen Endpunkt (RR [95 % KI]: 1,508 [1,316; 1,727],  $p < 0,0001$ ).

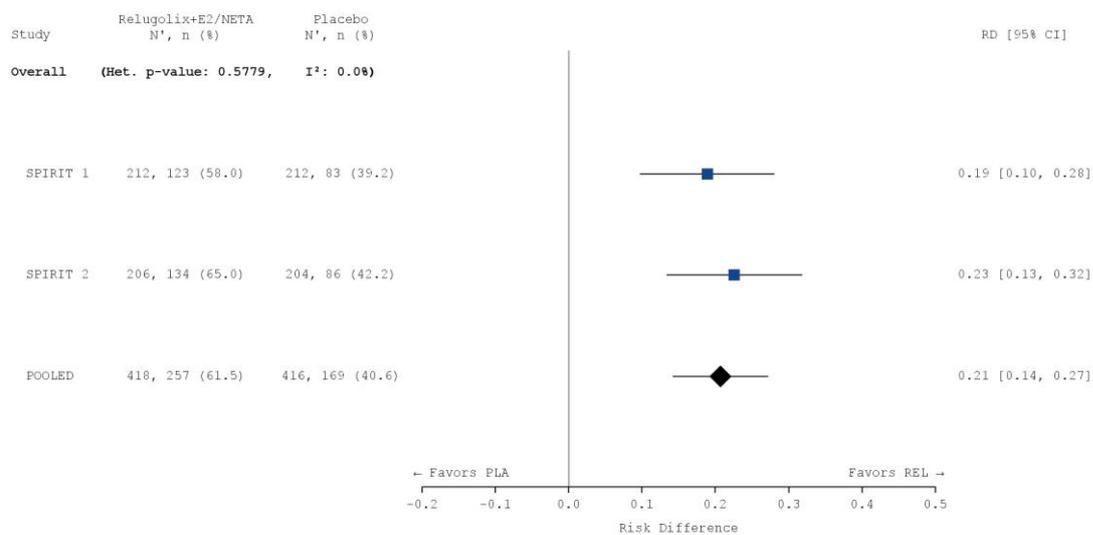
a)



b)



c)



### Abbildung 4-8: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen um mindestens 2,1 Punkte (Einzelkomponente 1)“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-52: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen um mindestens 2,1 Punkte (Einzelkomponente 1)“

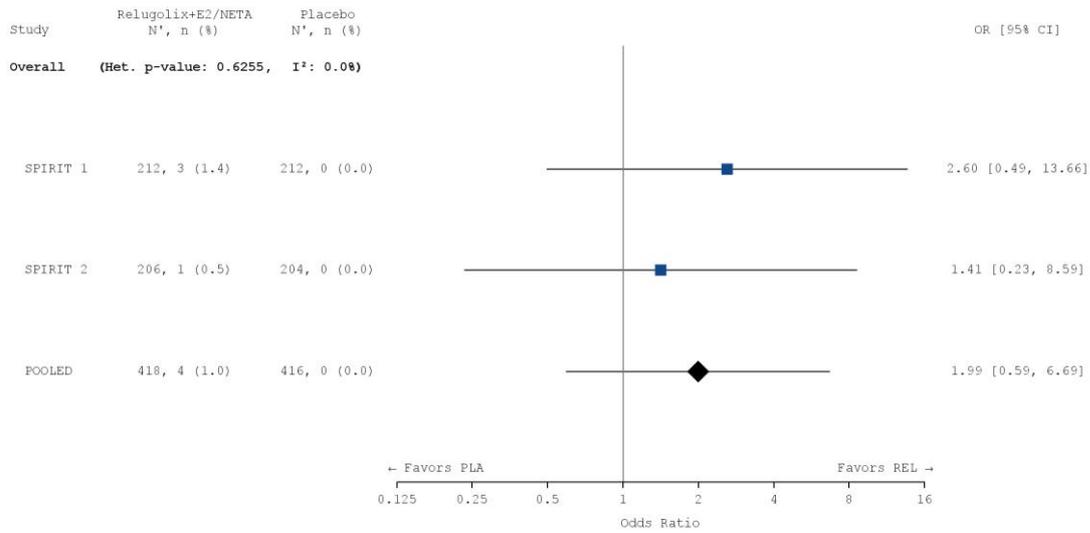
<b>Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen um mindestens 2,1 Punkte (Einzelkomponente 1)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup> [95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup> [95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	257 (61,5)	2,409	1,508	0,207	< 0,0001
Placebo	416	169 (40,6)	[1,806; 3,214]	[1,316; 1,727]	[0,142; 0,272]	
<p>Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 2,1 Punkten oder einem Wert von ≤ 0,1 Punkten (Patientinnen mit einem Ausgangswert &lt; 2,1 Punkten) auf der NRS zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.</p> <p>Patientinnen, die &lt; 5 Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p><sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p>Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.</p> <p>Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>						

## Meta-analytische Zusammenfassung der Einzelkomponente 2

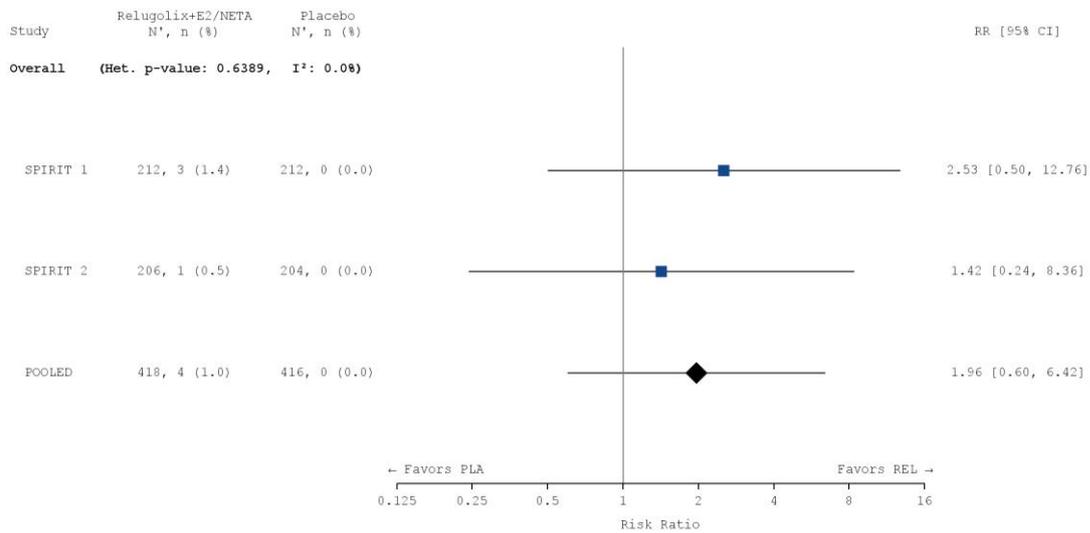
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo für die Einzelkomponente 2. Allerdings gilt es hierbei zu berücksichtigen, dass gemäß dem Einschlusskriterium der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 die Patientinnen während der Run-In-Phase nicht-menstruelle Beckenschmerzen mit einem mittleren Wert von  $\geq 2,5$  Punkten auf der NRS aufweisen mussten. Alternativ wurden auch Patientinnen eingeschlossen, wenn diese während der Run-In-Phase nicht-menstruelle Beckenschmerzen mit einem mittleren Wert von  $\geq 1,25$  Punkten auf der NRS aufwiesen und an  $\geq 4$  Tagen einen Wert von  $\geq 5,0$  Punkten dokumentierten. Entsprechend wiesen insgesamt nur 17 Patientinnen einen Ausgangswert von  $< 2,1$  Punkten auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen auf (vgl. hierzu die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die Einzelkomponente 2 auf Ebene der Einzelstudien).

a)



b)



c)

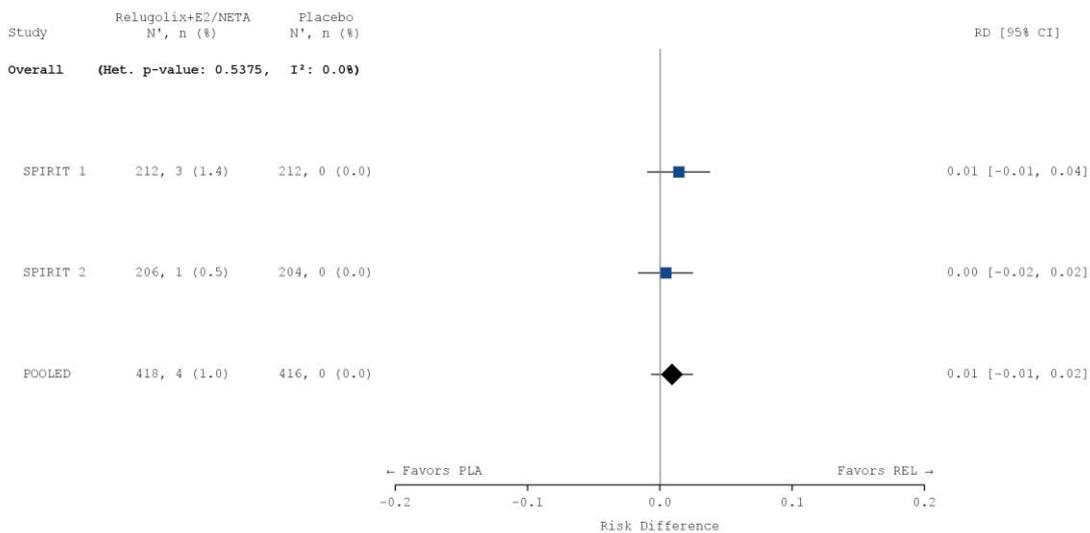


Abbildung 4-9: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Patientinnen mit einem Wert von  $\leq 0,1$  Punkten auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen (Einzelkomponente 2)“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung ( $< 5$  Jahre /  $\geq 5$  Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung ( $< 5$  Jahre /  $\geq 5$  Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung ( $< 5$  Jahre /  $\geq 5$  Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-53: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Patientinnen mit einem Wert von  $\leq 0,1$  Punkten auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen (Einzelkomponente 2)“

<b>Responder-Analyse: Patientinnen mit einem Wert von <math>\leq 0,1</math> Punkten auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen (Einzelkomponente 2)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup> [95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup> [95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	4 (1,0)	1,329	1,344	0,004	0,5970
Placebo	416	2 (0,5)	[0,436; 4,051]	[0,450; 4,013]	[-0,012; 0,021]	
Responder sind definiert als Patientinnen mit einem Wert von $\leq 0,1$ Punkten (Patientinnen mit einem Ausgangswert $< 2,1$ Punkten) auf der NRS zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.						
Patientinnen, die $< 5$ Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, werden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung ( $< 5$ Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung ( $< 5$ Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung ( $< 5$ Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung ( $< 5$ Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

## b. Sensitivitätsanalyse 1: Non-Responder

Um die Robustheit der dargestellten Hauptanalysen zu bewerten, werden nachfolgend verschiedene präspezifizierte Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen“ (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2.1b bis 4.3.1.3.1.1.2.1e) dargestellt.

Für diese Sensitivitätsanalyse wurden Patientinnen als Non-Responder betrachtet, wenn die diese die Studienmedikation während der ersten 12 Wochen der Behandlungsphase aufgrund eines UE oder mangelnder Wirksamkeit absetzten, oder die Studienmedikation innerhalb der ersten 5 Wochen aus einem beliebigen Grund abgesetzt wurde.

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 58,5 % bzw. 64,1 % der Patientinnen eine spürbare Reduktion ihrer nicht-menstruellen Beckenschmerzen. Im Placebo-Arm trifft dies auf 39,2 % bzw. 42,2 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,495 [1,224; 1,825],  $p < 0,0001$  bzw. 1,509 [1,252; 1,819],  $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (Sensitivitätsanalyse 1 – Non-Responder)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (Sensitivitätsanalyse 1 – Non-Responder)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup> [95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup> [95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	124 (58,5)	2,263 [1,515;3,378]	1,495 [1,224;1,825]	0,193 [0,102;0,285]	< 0,0001
Placebo	212	83 (39,2)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	132 (64,1)	2,484 [1,650; 3,740]	1,509 [1,252; 1,819]	0,216 [0,123; 0,308]	< 0,0001
Placebo	204	86 (42,2)				
<p>Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 2,1 Punkten oder einem Wert von <math>\leq 0,1</math> Punkten (Patientinnen mit einem Ausgangswert <math>&lt; 2,1</math> Punkten) auf der NRS zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.</p> <p>Patientinnen, die <math>&lt; 5</math> Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, sowie Patientinnen, die die Behandlung vor Woche 12 aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder mangelnder Wirksamkeit abgebrochen haben, werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p><sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p>						

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.

Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Diese Sensitivitätsanalyse bestätigt somit die Robustheit der dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit der Relugolix-Kombinationstherapie.

Die Sensitivitätsanalyse wurde nicht meta-analytisch zusammengefasst.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

### c. Sensitivitätsanalyse 2: Completers-Population

Für diese Sensitivitätsanalyse wurde die sogenannte Completers-Population herangezogen, diese war definiert als Patientinnen der mITT-Population, die die 24-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen haben.

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 65,2 % bzw. 71,7 % der Patientinnen eine spürbare Reduktion ihrer nicht-menstruellen Beckenschmerzen. Im Placebo-Arm trifft dies auf 45,4 % bzw. 47,6 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,426 [1,175; 1,730],  $p = 0,0002$  bzw. 1,487 [1,241; 1,783],  $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (Sensitivitätsanalyse 2 – Completers-Population)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (Sensitivitätsanalyse 2 – Completers-Population)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup> [95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup> [95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	181	118 (65,2)	2,267 [1,465; 3,507]	1,426 [1,175; 1,730]	0,194 [0,093; 0,295]	0,0002
Placebo	174	79 (45,4)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	173	124 (71,7)	2,780 [1,750; 4,417]	1,487 [1,241; 1,783]	0,234 [0,134; 0,333]	< 0,0001
Placebo	166	79 (47,6)				
<p>Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 2,1 Punkten oder einem Wert von <math>\leq 0,1</math> Punkten (Patientinnen mit einem Ausgangswert <math>&lt; 2,1</math> Punkten) auf der NRS zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.</p> <p>Patientinnen, die <math>&lt; 5</math> Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p><sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p>Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.</p> <p>Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Completers-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>						

Diese Sensitivitätsanalyse bestätigt somit die Robustheit der dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit der Relugolix-Kombinationstherapie.

Die Sensitivitätsanalyse wurde nicht meta-analytisch zusammengefasst.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**d. Sensitivitätsanalyse 3: Per-Protocol-Population**

Für diese Sensitivitätsanalyse wurde die Per-Protocol-Population herangezogen.

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 59,9 % bzw. 67,5 % der Patientinnen eine spürbare Reduktion ihrer nicht-menstruellen Beckenschmerzen. Im Placebo-Arm trifft dies auf 40,6 % bzw. 43,3 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,471 [1,204; 1,797], p = 0,0001 bzw. 1,551 [1,289; 1,866], p < 0,0001).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (Sensitivitätsanalyse 3 – Per-Protocol-Population)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (Sensitivitätsanalyse 3 – Per-Protocol-Population)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup> [95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup> [95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	197	118 (59,9)	2,268 [1,496;3,438]	1,471 [1,204;1,797]	0,192 [0,097;0,287]	0,0001
Placebo	197	80 (40,6)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	191	129 (67,5)	2,811 [1,834;4,308]	1,551 [1,289;1,866]	0,240 [0,145;0,334]	< 0,0001
Placebo	194	84 (43,3)				
<p>Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 2,1 Punkten oder einem Wert von <math>\leq 0,1</math> Punkten (Patientinnen mit einem Ausgangswert <math>&lt; 2,1</math> Punkten) auf der NRS zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.</p> <p>Patientinnen, die <math>&lt; 5</math> Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p><sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p>Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.</p> <p>Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Per-Protocol-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>						

Diese Sensitivitätsanalyse bestätigt somit die Robustheit der dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit der Relugolix-Kombinationstherapie.

Die Sensitivitätsanalyse wurde nicht meta-analytisch zusammengefasst.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**e. Sensitivitätsanalyse 4: Multiple Imputation**

Für diese Sensitivitätsanalyse wurde eine multiple Imputation (Markov-Chain-Monte-Carlo-Imputation) verwendet, um fehlende oder unvollständige Werte zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung zu imputieren.

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 58,0 % bzw. 65,4 % der Patientinnen eine spürbare Reduktion ihrer nicht-menstruellen Beckenschmerzen. Im Placebo-Arm trifft dies auf 39,2 % bzw. 42,3 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,482 [1,211; 1,813],  $p = 0,0003$  bzw. 1,535 [1,271; 1,854],  $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (Sensitivitätsanalyse 4 – Multiple Imputation)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (Sensitivitätsanalyse 4 – Multiple Imputation)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>OR<sup>1</sup> [95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup> [95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	58,0	2,211 [1,477; 3,310]	1,482 [1,211; 1,813]	0,189 [0,096; 0,281]	0,0003
Placebo	212	39,2				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	65,4	2,625 [1,725; 3,993]	1,535 [1,271; 1,854]	0,228 [0,133; 0,322]	< 0,0001
Placebo	204	42,3				
<p>Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 2,8 Punkten oder einem Wert von <math>\leq 0,1</math> Punkten (Patientinnen mit einem Ausgangswert <math>&lt; 2,8</math> Punkten) auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.</p> <p>Die Prozentsätze werden aus jedem der 100 imputierten Datensätze geschätzt und gemäß Rubin's Rule kombiniert.</p> <p><sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p>Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.</p> <p>Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>						

Diese Sensitivitätsanalyse bestätigt somit die Robustheit der dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit der Relugolix-Kombinationstherapie.

Die Sensitivitätsanalyse wurde nicht meta-analytisch zusammengefasst.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**f. Sensitivitätsanalyse 5: Ausschließlich beobachtete Werte**

Für diese Sensitivitätsanalyse wurde keine Imputation von fehlenden Werten durchgeführt.

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 58,0 % bzw. 64,1 % der Patientinnen eine spürbare Reduktion ihrer nicht-menstruellen Beckenschmerzen. Im Placebo-Arm trifft dies auf 39,2 % bzw. 42,6 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,483 [1,214; 1,812],  $p < 0,0001$  bzw. 1,492 [1,240; 1,795],  $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (Sensitivitätsanalyse 5 – ausschließlich beobachtete Werte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (Sensitivitätsanalyse 5 – ausschließlich beobachtete Werte)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup> [95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup> [95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	123 (58,0)	2,215 [1,484;3,305]	1,483 [1,214;1,812]	0,189 [0,097;0,281]	< 0,0001
Placebo	212	83 (39,2)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	132 (64,1)	2,436 [1,619;3,667]	1,492 [1,240;1,795]	0,211 [0,118;0,304]	< 0,0001
Placebo	204	87 (42,6)				
<p>Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 2,1 Punkten oder einem Wert von <math>\leq 0,1</math> Punkten (Patientinnen mit einem Ausgangswert <math>&lt; 2,1</math> Punkten) auf der NRS zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.</p> <p>Patientinnen, die <math>&lt; 5</math> Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p><sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p>Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.</p> <p>Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>						

Diese Sensitivitätsanalyse bestätigt somit die Robustheit der dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit der Relugolix-Kombinationstherapie.

Die Sensitivitätsanalyse wurde nicht meta-analytisch zusammengefasst.

Insgesamt unterstützten die hier durchgeführten Sensitivitätsanalysen die primäre Analyse des Endpunktes „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen“ über beide Studien hinweg. Die dargestellten Sensitivitätsanalysen bestätigen somit die Robustheit der Ergebnisse zur Wirksamkeit der Relugolix-Kombinationstherapie.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.1.2.2 Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nachfolgend ist die mittlere Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Diese beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -2,01 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -2,19 Punkte in SPIRIT 2 (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -1,46 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -1,68 Punkte in SPIRIT 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen in den Behandlungsarmen von -0,55 Punkten [-0,92; -0,18] bzw. -0,51 Punkten [-0,88; -0,13] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in SPIRIT 1 und SPIRIT 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p = 0,0038$  bzw.  $p = 0,0084$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in SPIRIT 1 -0,26 [-0,45; -0,07] und in SPIRIT 2 -0,24 [-0,44; -0,05].

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	212 (100,0)	5,86 (1,958)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	212	212 (100,0)	5,77 (1,815)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 4</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	202 (95,3)	5,03 (2,212)	202 (95,3) -0,70 (0,108)	-0,14 [-0,40; 0,11] 0,2698	-0,11 [-0,30; 0,09]
Placebo	212	205 (96,7)	5,09 (2,089)	205 (96,7) -0,55 (0,108)		
<b>Woche 8</b>						

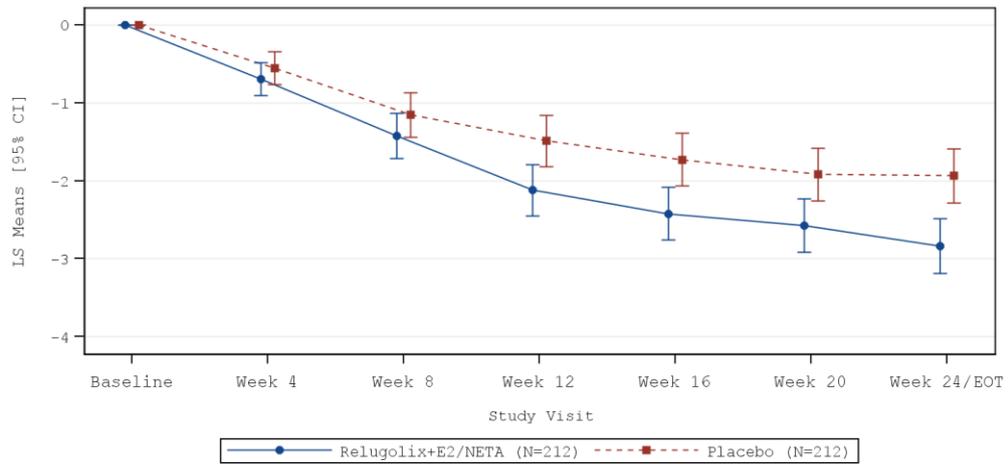
Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Relugolix+E2/NETA	212	196 (92,5)	4,19 (2,482)	196 (92,5) -1,42 (0,147)	-0,27 [-0,64; 0,10] 0,1578	-0,14 [-0,34; 0,06]
Placebo	212	198 (93,4)	4,55 (2,227)	198 (93,4) -1,15 (0,146)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	193 (91,0)	3,44 (2,601)	193 (91,0) -2,12 (0,167)	-0,63 [-1,07; -0,20] 0,0046	-0,28 [-0,48; -0,08]
Placebo	212	189 (89,2)	4,17 (2,407)	189 (89,2) -1,49 (0,166)		
<b>Woche 16</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	187 (88,2)	3,12 (2,601)	187 (88,2) -2,42 (0,172)	-0,69 [-1,15; -0,24] 0,0027	-0,30 [-0,50; -0,09]
Placebo	212	180 (84,9)	3,76 (2,392)	180 (84,9) -1,73 (0,172)		
<b>Woche 20</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	184 (86,8)	2,91 (2,580)	184 (86,8) -2,57 (0,174)	-0,66 [-1,11; -0,20] 0,0050	-0,28 [-0,49; -0,07]
Placebo	212	178 (84,0)	3,55 (2,388)	178 (84,0) -1,92 (0,174)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	211 (99,5)	2,89 (2,670)	211 (99,5) -2,84 (0,178)	-0,90 [-1,37; -0,43] 0,0002	-0,37 [-0,56; -0,17]
Placebo	212	212 (100,0)	3,71 (2,571)	212 (100,0) -1,94 (0,178)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	211 (99,5)	3,71 (2,382)	211 (99,5) -2,01 (0,145)	-0,55 [-0,92; -0,18] 0,0038	-0,26 [-0,45; -0,07]

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Placebo	212	212 (100,0)	4,18 (2,230)	212 (100,0) -1,46 (0,145)		
<b>SPIRIT 2</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	206 (100,0)	5,77 (1,936)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	204	204 (100,0)	5,54 (1,938)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 4</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	200 (97,1)	4,38 (2,535)	200 (97,1) -1,20 (0,134)	-0,28 [-0,61; 0,06] 0,1082	-0,16 [-0,36; 0,03]
Placebo	204	200 (98,0)	4,49 (2,260)	200 (98,0) -0,92 (0,135)		
<b>Woche 8</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	190 (92,2)	3,79 (2,567)	190 (92,2) -1,64 (0,152)	-0,24 [-0,63; 0,15] 0,2289	-0,12 [-0,32; 0,08]
Placebo	204	192 (94,1)	3,95 (2,369)	192 (94,1) -1,40 (0,153)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	186 (90,3)	3,20 (2,606)	186 (90,3) -2,20 (0,162)	-0,48 [-0,91; -0,06] 0,0245	-0,23 [-0,44; -0,03]
Placebo	204	188 (92,2)	3,60 (2,441)	188 (92,2) -1,71 (0,163)		
<b>Woche 16</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	182 (88,3)	2,81 (2,560)	182 (88,3) -2,57 (0,166)	-0,59 [-1,02; -0,15] 0,0080	-0,27 [-0,48; -0,07]
Placebo	204	178 (87,3)	3,23 (2,444)	178 (87,3) -1,98 (0,168)		
<b>Woche 20</b>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

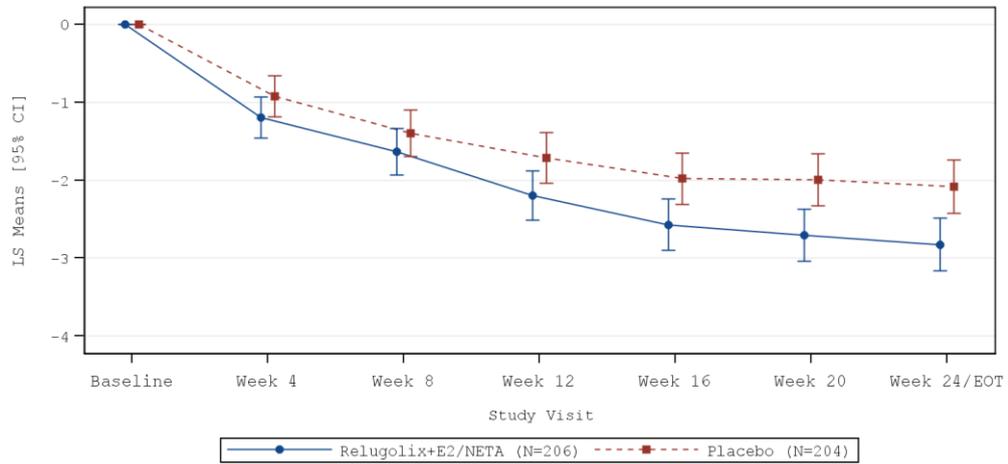
Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Relugolix+E2/NETA	206	178 (86,4)	2,60 (2,515)	178 (86,4) -2,71 (0,169)	-0,71 [-1,16; -0,27] 0,0017	-0,33 [-0,54; -0,12]
Placebo	204	176 (86,3)	3,19 (2,439)	176 (86,3) -1,99 (0,171)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	205 (99,5)	2,79 (2,691)	205 (99,5) -2,83 (0,173)	-0,74 [-1,20; -0,29] 0,0014	-0,32 [-0,51; -0,12]
Placebo	204	203 (99,5)	3,34 (2,598)	203 (99,5) -2,08 (0,175)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	206 (100,0)	3,42 (2,501)	206 (100,0) -2,19 (0,147)	-0,51 [-0,88; -0,13] 0,0084	-0,24 [-0,44; -0,05]
Placebo	204	203 (99,5)	3,74 (2,296)	203 (99,5) -1,68 (0,148)		
<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet. <sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte <sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, <i>Treatment-by-Visit Interaction</i> , Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe für Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo. KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet ( <i>Not Calculated</i> ); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.						

a)



	Baseline	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24/EOT
Relugolix+E2/NETA	212	202	196	193	187	184	211
Placebo	212	205	198	189	180	178	212

b)



	Baseline	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24/EOT
Relugolix+E2/NETA	206	200	190	186	182	178	205
Placebo	204	200	192	188	178	176	203

Abbildung 4-10: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

a) SPIRIT 1, b) SPIRIT 2, CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

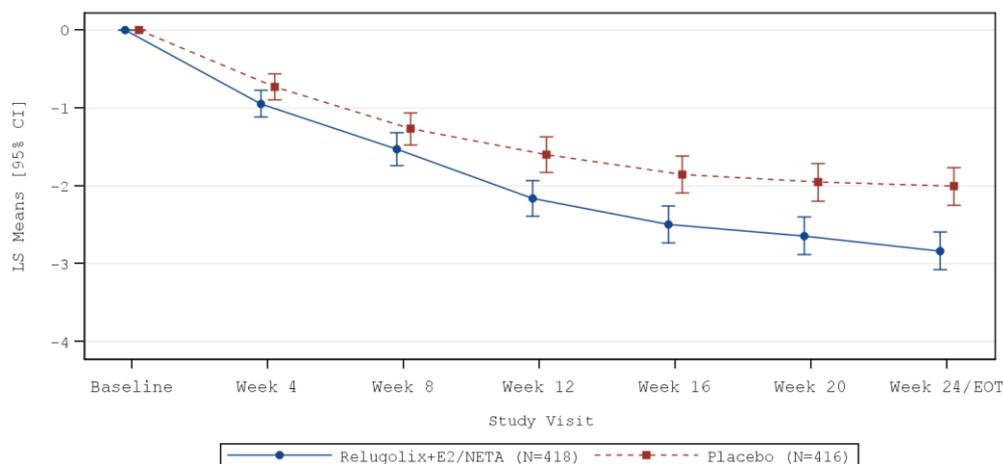
### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Die mittlere Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -2,10 Punkte (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -1,57 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen in den Behandlungsarmen von -0,53 Punkten [-0,80; -0,27] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p < 0,0001$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei -0,25 [-0,39; -0,12].

a)



	Number of Patients with Data						
Relugolix+E2/NETA	418	402	386	379	369	362	416
Placebo	416	405	390	377	358	354	415

b)

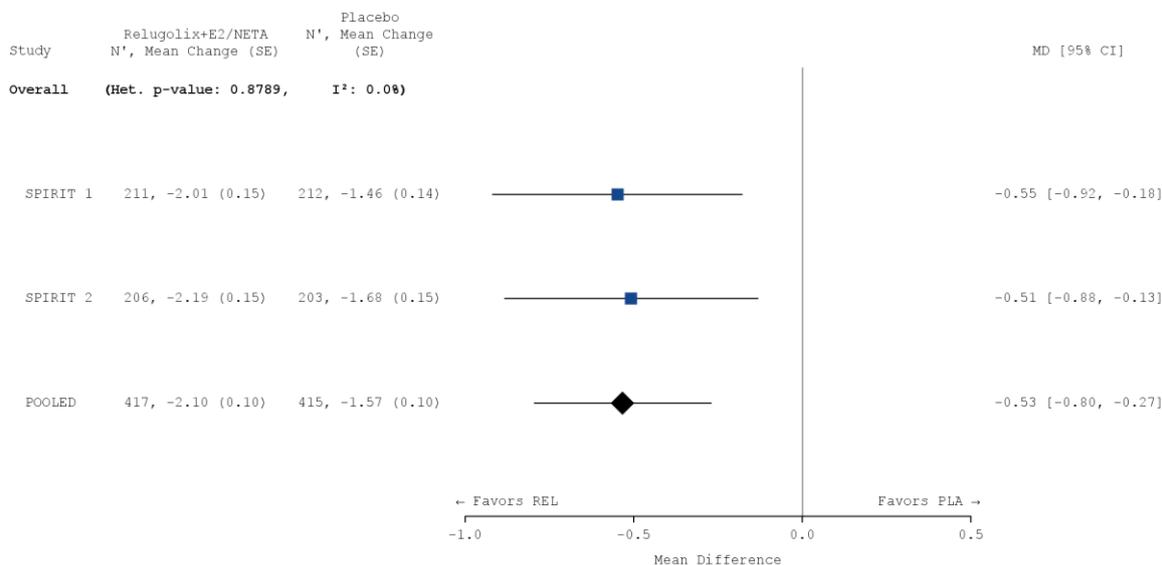


Abbildung 4-11: Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen“

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet.

a) Liniendiagramm. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

b) Forest Plot

CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-60: Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	418 (100,0)	5,81 (1,946)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	416	416 (100,0)	5,66 (1,877)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 4</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	402 (96,2)	4,71 (2,397)	402 (96,2) -0,95 (0,086)	-0,21 [-0,42; -0,01] 0,0446	-0,14 [-0,28; 0,00]
Placebo	416	405 (97,4)	4,80 (2,193)	405 (97,4) -0,73 (0,086)		
<b>Woche 8</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	386 (92,3)	3,99 (2,529)	386 (92,3) -1,53 (0,106)	-0,26 [-0,53; 0,01] 0,0583	-0,13 [-0,28; 0,01]
Placebo	416	390 (93,8)	4,26 (2,315)	390 (93,8) -1,27 (0,106)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	379 (90,7)	3,32 (2,603)	379 (90,7) -2,16 (0,116)	-0,56 [-0,87; -0,26] 0,0003	-0,26 [-0,40; -0,12]
Placebo	416	377 (90,6)	3,89 (2,437)	377 (90,6) -1,60 (0,117)		
<b>Woche 16</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	369 (88,3)	2,97 (2,582)	369 (88,3) -2,50 (0,119)	-0,65 [-0,96; -0,33] < 0,0001	-0,29 [-0,43; -0,14]
Placebo	416	358 (86,1)	3,49 (2,429)	358 (86,1) -1,85 (0,120)		

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>Woche 20</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	362 (86,6)	2,76 (2,550)	362 (86,6) -2,64 (0,122)	-0,69 [-1,01; -0,37] < 0,0001	-0,30 [-0,45; -0,15]
Placebo	416	354 (85,1)	3,37 (2,417)	354 (85,1) -1,95 (0,122)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	416 (99,5)	2,84 (2,677)	416 (99,5) -2,83 (0,124)	-0,83 [-1,15; -0,50] < 0,0001	-0,35 [-0,48; -0,21]
Placebo	416	415 (99,8)	3,53 (2,587)	415 (99,8) -2,01 (0,125)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	417 (99,8)	3,57 (2,443)	417 (99,8) -2,10 (0,103)	-0,53 [-0,80; -0,27] < 0,0001	-0,25 [-0,39; -0,12]
Placebo	416	415 (99,8)	3,97 (2,270)	415 (99,8) -1,57 (0,104)		
<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet. <sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte <sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, <i>Treatment-by-Visit Interaction</i> , Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe für Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo. KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet ( <i>Not Calculated</i> ); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.						

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.1.3 Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Operationalisierung der Endpunkte zum Gesamt-Beckenschmerz, gemessen anhand der numerischen Rating-Skala (NRS)

Studie	Operationalisierung
SPIRIT 1/ SPIRIT 2	<p><b>Definition:</b></p> <p>In SPIRIT 1 und SPIRIT 2 trugen die Patientinnen täglich in ihrem elektronischen Tagebuch (<i>eDiary</i>) die maximale Intensität ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen ein. Der Schmerz wurde von den Patientinnen dabei anhand einer numerischen Rating-Skala (NRS) eingestuft. Auf dieser 11-Punkte-Skala entspricht ein Wert von 0 keinem Schmerz, ein Wert von 1 bis 3 einem leichten Schmerz, Werte zwischen 4 und 6 mäßigem Schmerz und Werte von 7 bis 10 einem starken Schmerz [66]. Die Patientinnen führten dieses elektronische Tagebuch von der Run-In-Phase über die Behandlungsphase bis Studienende.</p> <p>Zusätzlich wurden auch Angaben zur Menstruation/zur Blutung (hierbei wurden auch Schmierblutungen berücksichtigt) und zur sexuellen Aktivität täglich im elektronischen Tagebuch erfasst. Dies ermöglicht eine separate Aufschlüsselung der NRS-Werte für blutungsbedingte Schmerzen, für nicht-menstruelle Beckenschmerzen sowie für Dyspareunie.</p> <p>Im Rahmen der durchgeführten Responder-Analysen wurde eine Patientin als Responder definiert, wenn diese eine <math>\geq 15\%</math> Reduktion des mittleren Gesamt-Beckenschmerzes, gemessen anhand der NRS, in den letzten 35 Behandlungstagen gegenüber dem Ausgangswert erreichte.</p> <p>Zur Bestimmung des Ausgangswertes für den Gesamt-Beckenschmerz, gemessen anhand der NRS, wurde die Run-In-Phase herangezogen: So wurde der Zeitraum zwischen der ersten Placebo-Einnahme in der Run-In-Phase bis zum Tag vor der ersten Einnahme der Studienmedikation im Rahmen der randomisierten Behandlung betrachtet. Der Ausgangswert für den Gesamt-Beckenschmerz war dabei definiert als der Mittelwert der NRS-Werte für die Tage mit und ohne berichtete Blutung während der Run-In-Phase. Die mittleren NRS-Werte zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung wurden basierend auf den täglich erhobenen NRS-Werten, die in den letzten 35 Kalendertagen unmittelbar vor und einschließlich der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden, ermittelt. Die Zeitspanne von 35 Tagen wurde verwendet, um sicher zu stellen, dass jeweils die gesamte Zyklusdauer der Patientinnen abgedeckt war.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkt:</b></p> <p>Die Erhebung dieses Endpunktes erfolgte täglich mittels eines elektronischen Tagebuchs innerhalb der Run-In-Phase sowie während der gesamten Behandlungsdauer (Woche 0 bis Woche 24).</p> <p><b>Analysepopulation:</b></p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der <i>modified Intent to Treat</i> (mITT)-Population. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die die Studienmedikation im Rahmen der randomisierten Behandlungsphase (Relugolix bzw. Placebo-Tablette oder E2/NETA bzw. Placebo-Kapsel) eingenommen haben (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis).</p> <p><b>Umgang mit fehlenden Werten:</b></p> <p>Es wurde eine Non-Responder Imputation durchgeführt. So wurden alle Patientinnen mit einem fehlenden Wert zu Baseline oder zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung als Non-Responder behandelt.</p> <p><b>Darstellung im Dossier:</b></p> <p>In Abschnitt 4.3.1.3.1.1.3 sind die folgenden Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Post hoc</i> definierte Responder-Analyse: Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes um mindestens 1,65 Punkte zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung</li> </ul>

- Reduktion des mittleren Gesamtbeckenschmerzes, gemessen anhand der NRS, aufgeschlüsselt nach Visite.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum Gesamt-Beckenschmerz, gemessen anhand der numerischen Rating-Skala (NRS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPiRiT 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SPiRiT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung aller hier in diesem Abschnitt dargestellten Endpunkte wurde verblindet durchgeführt. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase der Studien SPiRiT 1 und SPiRiT 2 verblindet. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Hauptanalyse. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

#### 4.3.1.3.1.3.1 Responder-Analyse: Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 70,3 % bzw. 68,4 % der Patientinnen eine klinisch relevante Reduktion ihrer Gesamt-Beckenschmerzen. Im Placebo-Arm trifft dies auf 50,0 % bzw. 49,0 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,406 [1,198; 1,650],  $p < 0,0001$  bzw. 1,390 [1,178; 1,639],  $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Responder-Analyse: Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	149 (70,3)	2,392	1,406	0,203	< 0,0001
Placebo	212	106 (50,0)	[1,597; 3,582]	[1,198; 1,650]	[0,112; 0,294]	
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	141 (68,4)	2,285	1,390	0,192	< 0,0001
Placebo	204	100 (49,0)	[1,513; 3,450]	[1,178; 1,639]	[0,100; 0,284]	

Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 1,65 Punkten des mittleren NRS-Wertes zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.

<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.

Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die primäre Analyse dieses Endpunktes demonstriert somit über beide Studien hinweg einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

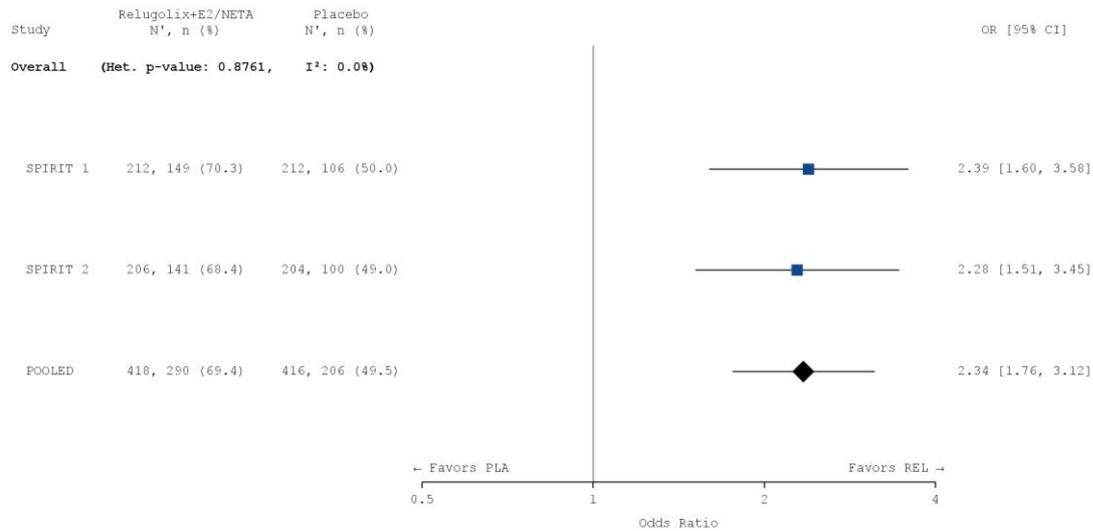
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

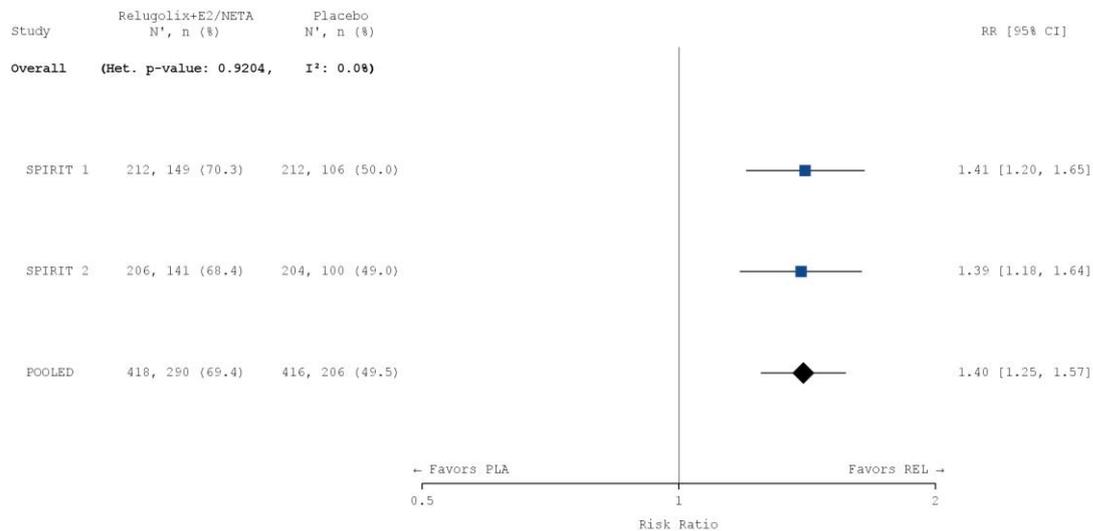
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für diesen Endpunkt (RR [95 % KI]: 1,398 [1,246; 1,568],  $p < 0,0001$ ). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

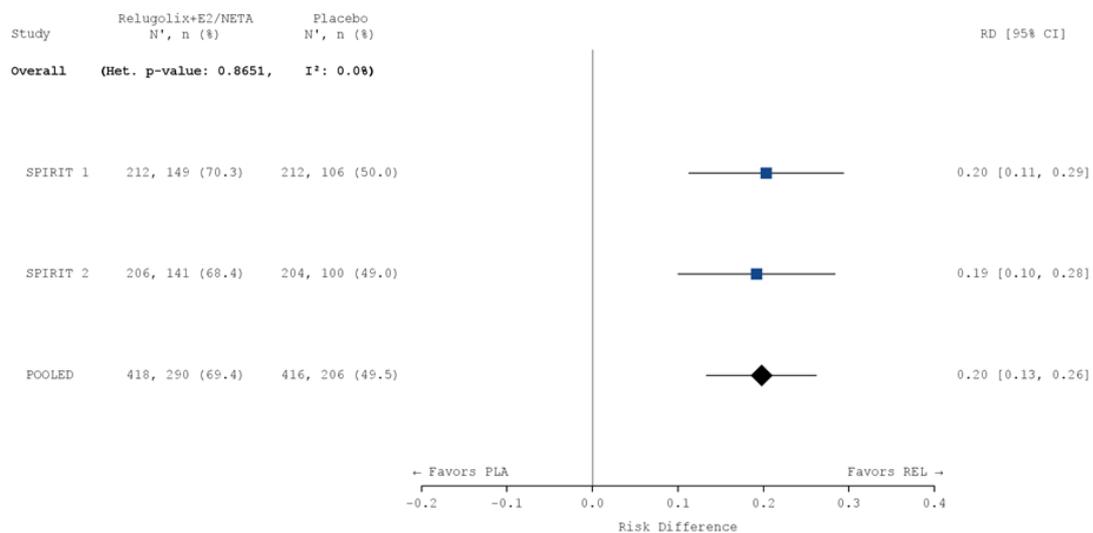
a)



b)



c)



### Abbildung 4-12: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-64: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes“

Responder-Analyse: Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	290 (69,4)	2,342 [1,755; 3,124]	1,398 [1,246; 1,568]	0,197 [0,133; 0,262]	< 0,0001
Placebo	416	206 (49,5)				
Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 1,65 Punkten des mittleren NRS-Wertes zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Wie auch auf Einzelstudienebene demonstriert die Meta-Analyse dieses Endpunktes damit insgesamt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.1.3.2 Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nachfolgend ist die mittlere Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Diese beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -2,13 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -2,29 Punkte in SPIRIT 2 (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -1,40 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -1,66 Punkte in SPIRIT 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes in den Behandlungsarmen von -0,73 Punkten [-1,10; -0,37] bzw. -0,62 Punkten [-0,99; -0,26] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in SPIRIT 1 und SPIRIT 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p < 0,0001$  bzw.  $p = 0,0009$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in SPIRIT 1 -0,35 [-0,54; -0,16] und in SPIRIT 2 -0,31 [-0,50; -0,11].

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	212 (100,0)	6,15 (1,832)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	212	212 (100,0)	6,04 (1,725)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 4</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	202 (95,3)	5,33 (2,096)	202 (95,3) -0,66 (0,103)	-0,13 [-0,38; 0,11] 0,2770	-0,11 [-0,30; 0,09]
Placebo	212	205 (96,7)	5,35 (1,976)	205 (96,7) -0,53 (0,102)		
<b>Woche 8</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	196 (92,5)	4,30 (2,484)	196 (92,5) -1,58 (0,142)	-0,47 [-0,84; -0,11] 0,0118	-0,25 [-0,45; -0,05]

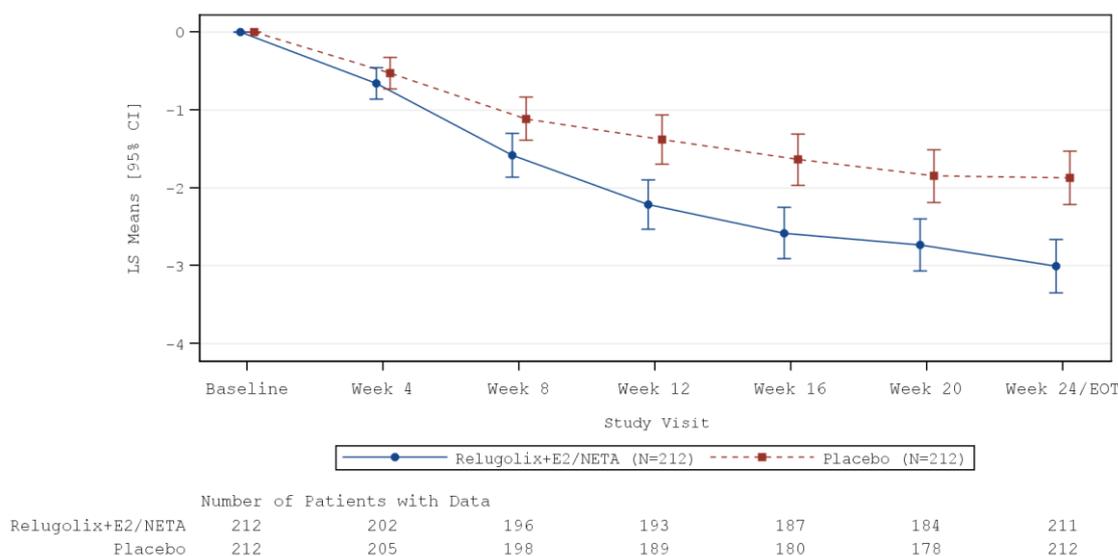
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Placebo	212	198 (93,4)	4,82 (2,119)	198 (93,4) -1,11 (0,142)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	193 (91,0)	3,61 (2,600)	193 (91,0) -2,22 (0,161)	-0,84 [-1,26; -0,42] 0,0001	-0,38 [-0,59; -0,18]
Placebo	212	189 (89,2)	4,49 (2,298)	189 (89,2) -1,38 (0,161)		
<b>Woche 16</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	187 (88,2)	3,22 (2,616)	187 (88,2) -2,58 (0,168)	-0,95 [-1,39; -0,50] < 0,0001	-0,41 [-0,62; -0,20]
Placebo	212	180 (84,9)	4,08 (2,313)	180 (84,9) -1,63 (0,168)		
<b>Woche 20</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	184 (86,8)	3,01 (2,568)	184 (86,8) -2,73 (0,171)	-0,88 [-1,33; -0,43] 0,0001	-0,38 [-0,59; -0,17]
Placebo	212	178 (84,0)	3,84 (2,326)	178 (84,0) -1,85 (0,170)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	211 (99,5)	3,00 (2,648)	211 (99,5) -3,01 (0,175)	-1,14 [-1,60; -0,67] < 0,0001	-0,47 [-0,66; -0,28]
Placebo	212	212 (100,0)	4,02 (2,508)	212 (100,0) -1,87 (0,174)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	211 (99,5)	3,87 (2,362)	211 (99,5) -2,13 (0,142)	-0,73 [-1,10; -0,37] < 0,0001	-0,35 [-0,54; -0,16]
Placebo	212	212 (100,0)	4,50 (2,135)	212 (100,0) -1,40 (0,141)		
<b>SPIRIT 2</b>						
<b>Baseline</b>						

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Relugolix+E2/NETA	206	206 (100,0)	6,05 (1,809)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	204	204 (100,0)	5,88 (1,773)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 4</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	200 (97,1)	4,72 (2,395)	200 (97,1) -1,14 (0,124)	-0,23 [-0,55; 0,08] 0,1396	-0,15 [-0,34; 0,05]
Placebo	204	200 (98,0)	4,84 (2,130)	200 (98,0) -0,91 (0,125)		
<b>Woche 8</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	190 (92,2)	3,91 (2,528)	190 (92,2) -1,79 (0,146)	-0,40 [-0,78; -0,02] 0,0370	-0,21 [-0,41; -0,01]
Placebo	204	192 (94,1)	4,29 (2,282)	192 (94,1) -1,39 (0,147)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	186 (90,3)	3,34 (2,590)	186 (90,3) -2,32 (0,159)	-0,61 [-1,03; -0,20] 0,0041	-0,30 [-0,50; -0,09]
Placebo	204	188 (92,2)	3,94 (2,340)	188 (92,2) -1,70 (0,160)		
<b>Woche 16</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	182 (88,3)	2,97 (2,556)	182 (88,3) -2,68 (0,161)	-0,74 [-1,16; -0,31] 0,0007	-0,35 [-0,56; -0,14]
Placebo	204	178 (87,3)	3,60 (2,332)	178 (87,3) -1,94 (0,163)		
<b>Woche 20</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	178 (86,4)	2,75 (2,514)	178 (86,4) -2,82 (0,164)	-0,83 [-1,27; -0,40] 0,0002	-0,39 [-0,60; -0,18]

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Placebo	204	176 (86,3)	3,53 (2,342)	176 (86,3) -1,98 (0,166)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	205 (99,5)	2,92 (2,697)	205 (99,5) -2,98 (0,169)	-0,92 [-1,37; -0,48] < 0,0001	-0,40 [-0,60; -0,21]
Placebo	204	203 (99,5)	3,69 (2,495)	203 (99,5) -2,06 (0,170)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	206 (100,0)	3,62 (2,484)	206 (100,0) -2,29 (0,142)	-0,62 [-0,99; -0,26] 0,0009	-0,31 [-0,50; -0,11]
Placebo	204	203 (99,5)	4,09 (2,190)	203 (99,5) -1,66 (0,144)		
<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet. <sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte <sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, <i>Treatment-by-Visit Interaction</i> , Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo. KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet ( <i>Not calculated</i> ); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.						

a)



b)

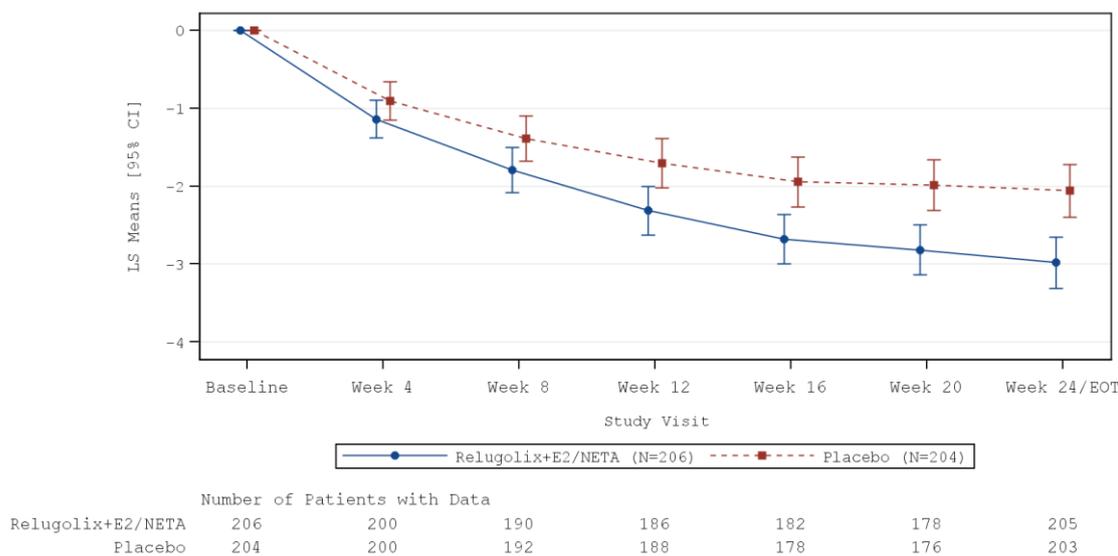


Abbildung 4-13: Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

a) SPIRIT 1, b) SPIRIT 2, CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

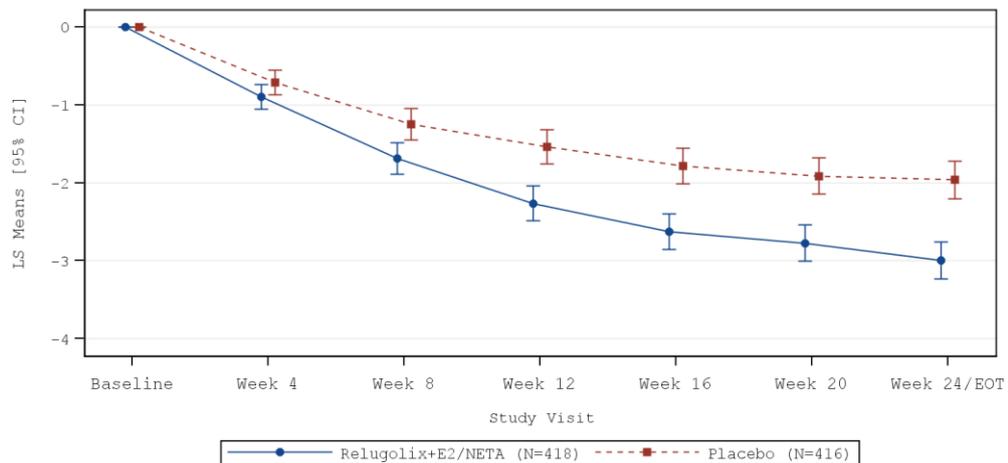
### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0 \%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Die mittlere Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -2,21 Punkte (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -1,53 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes in den Behandlungsarmen von -0,68 Punkten [-0,94; -0,42] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p < 0,0001$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei -0,33 [-0,47; -0,19].

a)



	Number of Patients with Data						
Relugolix+E2/NETA	418	402	386	379	369	362	416
Placebo	416	405	390	377	358	354	415

b)

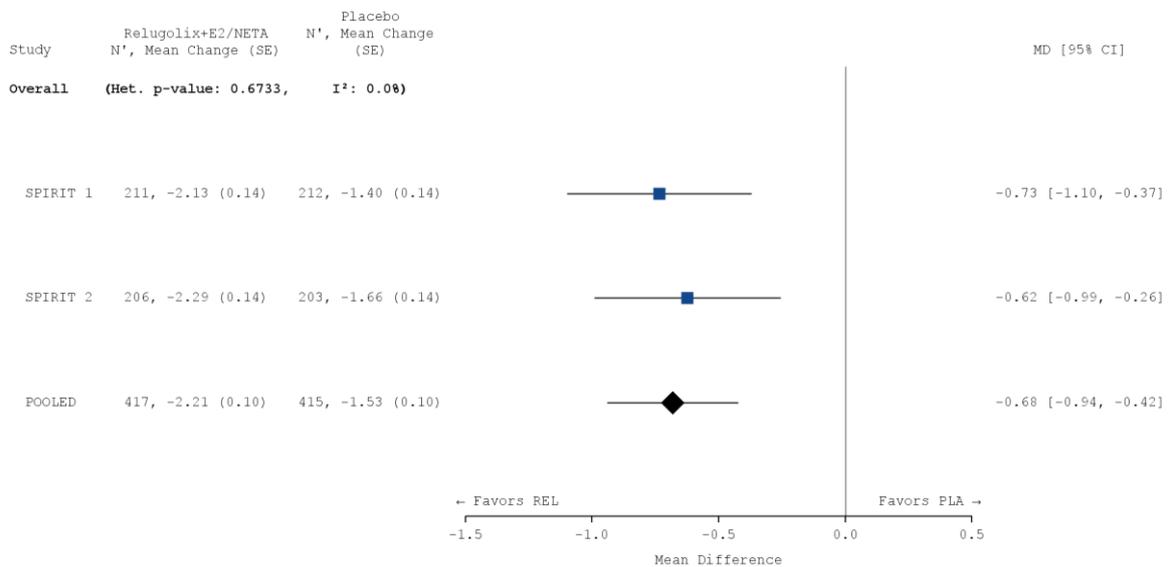


Abbildung 4-14: Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes“

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet.

a) Liniendiagramm. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

b) Forest Plot

CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-66: Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	418 (100,0)	6,10 (1,819)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	416	416 (100,0)	5,96 (1,748)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 4</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	402 (96,2)	5,03 (2,268)	402 (96,2) -0,90 (0,081)	-0,19 [-0,38; 0,01] 0,0594	-0,13 [-0,27; 0,01]
Placebo	416	405 (97,4)	5,10 (2,067)	405 (97,4) -0,71 (0,081)		
<b>Woche 8</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	386 (92,3)	4,11 (2,510)	386 (92,3) -1,69 (0,102)	-0,44 [-0,70; -0,18] 0,0010	-0,23 [-0,37; -0,09]
Placebo	416	390 (93,8)	4,56 (2,214)	390 (93,8) -1,25 (0,102)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	379 (90,7)	3,48 (2,595)	379 (90,7) -2,26 (0,113)	-0,73 [-1,02; -0,43] < 0,0001	-0,34 [-0,49; -0,20]
Placebo	416	377 (90,6)	4,22 (2,333)	377 (90,6) -1,54 (0,113)		
<b>Woche 16</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	369 (88,3)	3,09 (2,586)	369 (88,3) -2,63 (0,117)	-0,84 [-1,15; -0,54] <,0001	-0,38 [-0,53; -0,24]
Placebo	416	358 (86,1)	3,84 (2,332)	358 (86,1) -1,79 (0,117)		
<b>Woche 20</b>						

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Relugolix+E2/NETA	418	362 (86,6)	2,88 (2,541)	362 (86,6) -2,77 (0,119)	-0,86 [-1,17; -0,55] < 0,0001	-0,38 [-0,53; -0,24]
Placebo	416	354 (85,1)	3,69 (2,335)	354 (85,1) -1,91 (0,119)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	416 (99,5)	2,96 (2,669)	416 (99,5) -3,00 (0,122)	-1,03 [-1,35; -0,71] < 0,0001	-0,44 [-0,58; -0,30]
Placebo	416	415 (99,8)	3,86 (2,504)	415 (99,8) -1,96 (0,122)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	417 (99,8)	3,74 (2,423)	417 (99,8) -2,21 (0,101)	-0,68 [-0,94; -0,42] < 0,0001	-0,33 [-0,47; -0,19]
Placebo	416	415 (99,8)	4,30 (2,170)	415 (99,8) -1,53 (0,101)		

<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet.

<sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte

<sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe für Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo.  
KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed effect Model Repeat Measurement*; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet (*Not Calculated*); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.1.4 Reduktion der Dyspareunie

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Operationalisierung der Endpunkte zur Dyspareunie, gemessen anhand der numerischen Rating-Skala (NRS)

Studie	Operationalisierung
SPIRIT 1/ SPIRIT 2	<p><b>Definition:</b></p> <p>In SPIRIT 1 und SPIRIT 2 trugen die Patientinnen täglich in ihrem elektronischen Tagebuch (<i>eDiary</i>) die maximale Intensität ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen ein. Der Schmerz wurde von den Patientinnen dabei anhand einer numerischen Rating-Skala (NRS) eingestuft. Auf dieser 11-Punkte-Skala entspricht ein Wert von 0 keinem Schmerz, ein Wert von 1 bis 3 einem leichten Schmerz, Werte zwischen 4 und 6 mäßigem Schmerz und Werte von 7 bis 10 einem starken Schmerz [66]. Die Patientinnen führten dieses elektronische Tagebuch von der Run-In-Phase über die Behandlungsphase bis Studienende.</p> <p>Zusätzlich wurden auch Angaben zur Menstruation/zur Blutung (hierbei wurden auch Schmierblutungen berücksichtigt) und zur sexuellen Aktivität täglich im elektronischen Tagebuch erfasst. Dies ermöglicht eine separate Aufschlüsselung der NRS-Werte für blutungsbedingte Schmerzen, für nicht-menstruelle Beckenschmerzen sowie für Dyspareunie.</p> <p>Im Rahmen der durchgeführten Responder-Analysen wurde eine Patientin als Responder definiert, wenn diese eine <math>\geq 15</math> % Reduktion des mittleren NRS-Scores für die Dyspareunie in den letzten 35 Behandlungstagen gegenüber dem Ausgangswert erreichte.</p> <p>Zur Bestimmung des Ausgangswertes für die Dyspareunie, gemessen anhand der NRS, wurde die Run-In-Phase herangezogen: So wurde der Zeitraum zwischen der ersten Placebo-Einnahme in der Run-In-Phase bis zum Tag vor der ersten Einnahme der Studienmedikation im Rahmen der randomisierten Behandlung betrachtet. Der Ausgangswert für die Dyspareunie war dabei definiert als der Mittelwert der NRS-Werte für die Tage mit berichteter sexueller Aktivität während der Run-In-Phase. Die mittleren NRS-Werte zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung wurden basierend auf den erhobenen NRS-Werten (bei sexueller Aktivität), die in den letzten 35 Kalendertagen unmittelbar vor und einschließlich der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden, ermittelt. Die Zeitspanne von 35 Tagen wurde verwendet, um sicher zu stellen, dass jeweils die gesamte Zyklusdauer der Patientinnen abgedeckt war.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkt:</b></p> <p>Die Erhebung dieses Endpunktes erfolgte täglich mittels eines elektronischen Tagebuchs innerhalb der Run-In-Phase sowie während der gesamten Behandlungsdauer (Woche 0 bis Woche 24).</p> <p><b>Analysepopulation:</b></p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der <i>modified Intent to Treat</i> (mITT)-Population. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die die Studienmedikation im Rahmen der randomisierten Behandlungsphase (Relugolix bzw. Placebo-Tablette oder E2/NETA bzw. Placebo-Kapsel) eingenommen haben (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis).</p> <p><b>Umgang mit fehlenden Werten:</b></p> <p>Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet, gleichermaßen wurden sexuell nicht aktive Patientinnen konservativ als Non-Responder imputiert.</p> <p><b>Darstellung im Dossier:</b></p> <p>In Abschnitt 4.3.1.3.1.1.4 sind die folgenden Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Post hoc</i> definierte Responder-Analyse: Reduktion der Dyspareunie um mindestens 1,65 Punkte zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung</li> </ul>

- Reduktion des mittleren Wertes für die Dyspareunie, gemessen anhand der NRS, aufgeschlüsselt nach Visite.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Dyspareunie, gemessen anhand der numerischen Rating-Skala (NRS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPIRIT 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SPIRIT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung aller hier in diesem Abschnitt dargestellten Endpunkte wurde verblindet durchgeführt. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 verblindet. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Hauptanalyse. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

#### 4.3.1.3.1.4.1 Responder-Analyse: Reduktion der Dyspareunie

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der Dyspareunie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 42,9 % bzw. 47,6 % der Patientinnen eine klinisch relevante Reduktion ihrer Dyspareunie. Im Placebo-Arm trifft dies auf 30,2 % bzw. 37,3 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,424 [1,102; 1,840],  $p = 0,0061$  bzw. 1,275 [1,016; 1,599],  $p = 0,0348$ ).

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der Dyspareunie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Responder-Analyse: Reduktion der Dyspareunie						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	91 (42,9)	1,757	1,424	0,128	0,0061
Placebo	212	64 (30,2)	[1,174; 2,631]	[1,102; 1,840]	[0,037; 0,218]	
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	98 (47,6)	1,529	1,275	0,103	0,0348
Placebo	204	76 (37,3)	[1,028; 2,274]	[1,016; 1,599]	[0,008; 0,198]	

Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 1,65 Punkten des mittleren NRS-Wertes für Dyspareunie zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.

<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die primäre Analyse dieses Endpunktes demonstriert somit über beide Studien hinweg einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar.

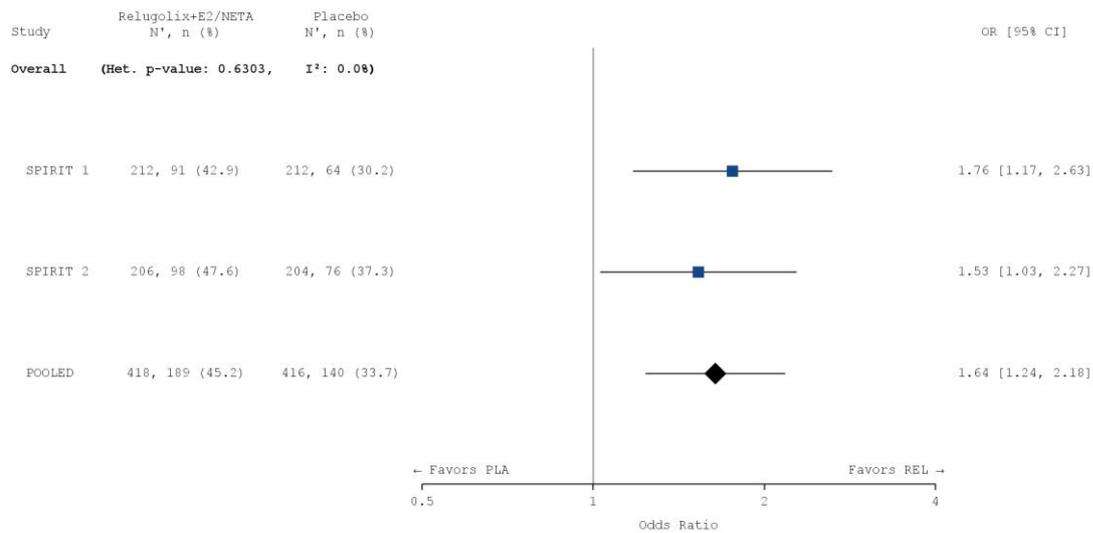
*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

#### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

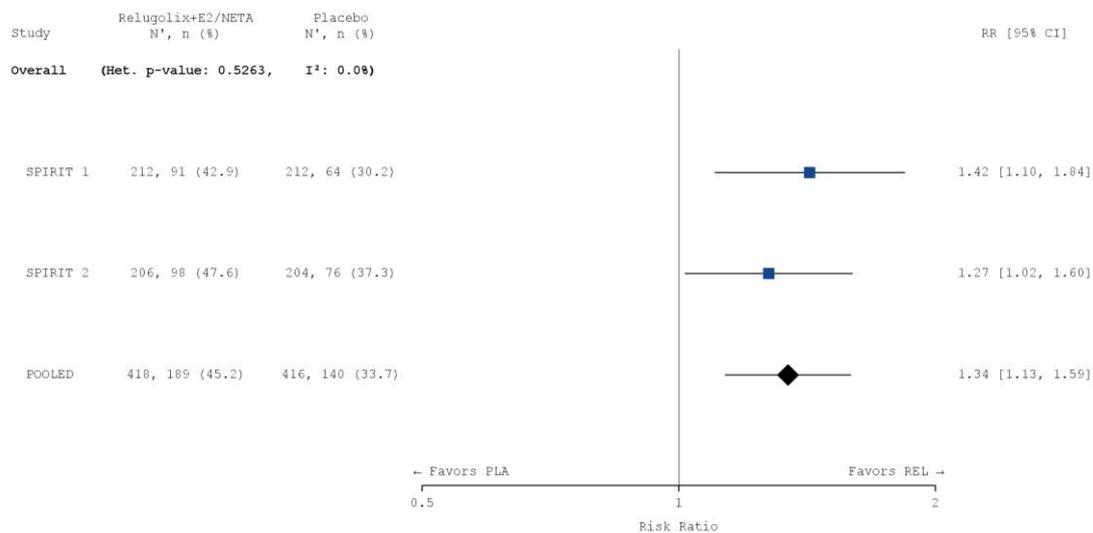
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für diesen Endpunkt (RR [95 % KI]: 1,343 [1,133; 1,591],  $p = 0,0006$ ). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

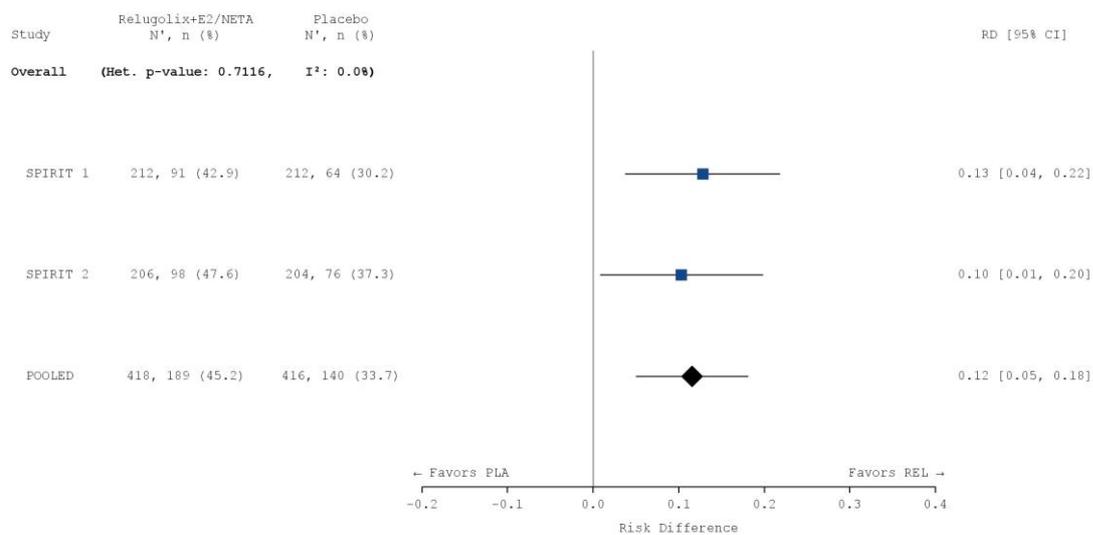
a)



b)



c)



### Abbildung 4-15: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der Dyspareunie“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-70: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der Dyspareunie“

<b>Responder-Analyse: Reduktion der Dyspareunie</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup> [95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup> [95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	189 (45,2)	1,640	1,343	0,116	0,0006
Placebo	416	140 (33,7)	[1,236; 2,176]	[1,133; 1,591]	[0,050; 0,181]	
Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 1,65 Punkten des mittleren NRS-Wertes für Dyspareunie zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Wie auch auf Einzelstudienbene demonstriert die Meta-Analyse dieses Endpunktes damit insgesamt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der

meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**4.3.1.3.1.1.4.2 Reduktion der Dyspareunie**

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der Dyspareunie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nachfolgend ist die mittlere Reduktion der Dyspareunie gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Diese beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -1,62 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -1,86 Punkte in SPIRIT 2 (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Reduktion der Dyspareunie gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -1,25 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -1,59 Punkte in SPIRIT 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion der Dyspareunie in den Behandlungsarmen von -0,37 Punkten [-0,80; 0,06] bzw. -0,28 Punkten [-0,69; 0,13] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in SPIRIT 1 und SPIRIT 2. In beiden Studien zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der Dyspareunie gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
<i>Baseline</i>						
Relugolix+E2/NETA	212	174 (82,1)	5,68 (2,332)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	212	165 (77,8)	5,66 (2,299)	NC (NC) NC (NC)		
<i>Woche 4</i>						
Relugolix+E2/NETA	212	149 (70,3)	4,92 (2,474)	149 (70,3) -0,46 (0,157)	-0,02 [-0,39; 0,35] 0,9176	-0,01 [-0,24; 0,22]
Placebo	212	140 (66,0)	4,86 (2,421)	140 (66,0) -0,44 (0,162)		
<i>Woche 8</i>						
Relugolix+E2/NETA	212	142 (67,0)	4,26 (2,653)	142 (67,0) -1,04 (0,187)	-0,10 [-0,57; 0,37] 0,6713	-0,05 [-0,28; 0,19]
Placebo	212	140 (66,0)	4,43 (2,548)	140 (66,0) -0,94 (0,193)		
<i>Woche 12</i>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Relugolix+E2/NETA	212	136 (64,2)	3,69 (2,814)	136 (64,2) -1,62 (0,203)	-0,23 [-0,75; 0,29] 0,3824	-0,10 [-0,34; 0,14]
Placebo	212	126 (59,4)	3,88 (2,633)	126 (59,4) -1,39 (0,210)		
<b>Woche 16</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	137 (64,6)	3,32 (2,827)	137 (64,6) -2,02 (0,209)	-0,61 [-1,16; -0,07] 0,0261	-0,26 [-0,50; -0,01]
Placebo	212	120 (56,6)	3,69 (2,633)	120 (56,6) -1,40 (0,218)		
<b>Woche 20</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	136 (64,2)	3,13 (2,844)	136 (64,2) -2,18 (0,213)	-0,55 [-1,10; 0,01] 0,0524	-0,22 [-0,47; 0,02]
Placebo	212	123 (58,0)	3,50 (2,644)	123 (58,0) -1,64 (0,223)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	148 (69,8)	3,09 (2,817)	148 (69,8) -2,37 (0,214)	-0,71 [-1,27; -0,16] 0,0121	-0,29 [-0,52; -0,05]
Placebo	212	138 (65,1)	3,68 (2,667)	138 (65,1) -1,66 (0,223)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	170 (80,2)	3,84 (2,519)	170 (80,2) -1,62 (0,176)	-0,37 [-0,80; 0,06] 0,0932	-0,17 [-0,38; 0,05]
Placebo	212	158 (74,5)	4,12 (2,424)	158 (74,5) -1,25 (0,183)		
<b>SPIRIT 2</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	173 (84,0)	5,48 (2,319)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]

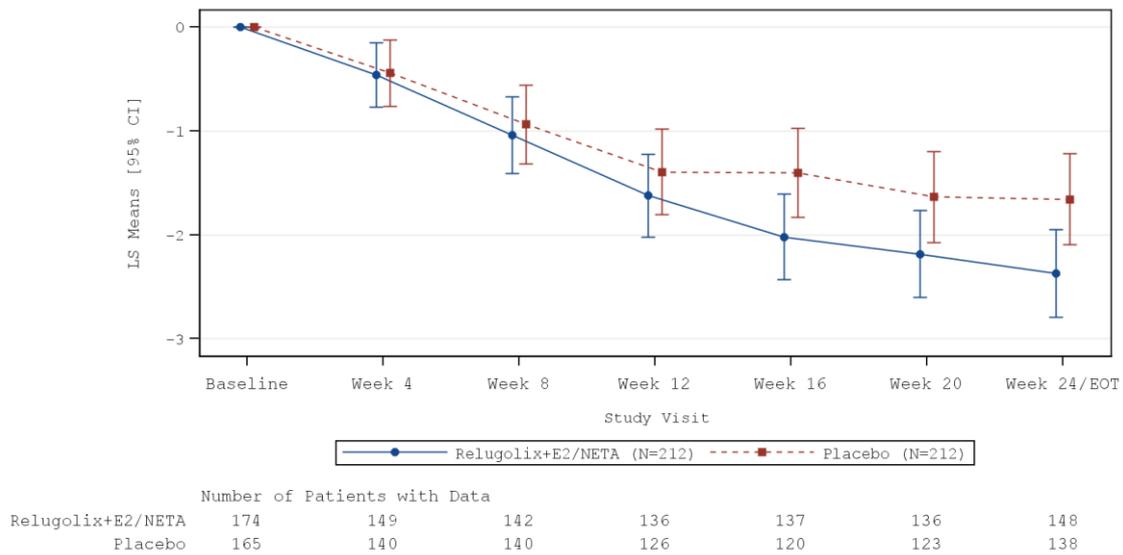
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Placebo	204	162 (79,4)	5,28 (2,293)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 4</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	147 (71,4)	4,27 (2,726)	147 (71,4) -0,91 (0,168)	0,08 [-0,36; 0,52] 0,7113	0,04 [-0,19; 0,28]
Placebo	204	139 (68,1)	4,08 (2,493)	139 (68,1) -0,99 (0,175)		
<b>Woche 8</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	143 (69,4)	3,84 (2,703)	143 (69,4) -1,30 (0,174)	0,02 [-0,43; 0,48] 0,9216	0,01 [-0,22; 0,25]
Placebo	204	139 (68,1)	3,69 (2,587)	139 (68,1) -1,32 (0,181)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	143 (69,4)	3,27 (2,700)	143 (69,4) -1,89 (0,184)	-0,32 [-0,80; 0,16] 0,1956	-0,15 [-0,39; 0,08]
Placebo	204	134 (65,7)	3,31 (2,724)	134 (65,7) -1,57 (0,191)		
<b>Woche 16</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	140 (68,0)	2,78 (2,631)	140 (68,0) -2,26 (0,183)	-0,41 [-0,89; 0,07] 0,0940	-0,20 [-0,44; 0,05]
Placebo	204	122 (59,8)	3,26 (2,748)	122 (59,8) -1,85 (0,191)		
<b>Woche 20</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	135 (65,5)	2,72 (2,615)	135 (65,5) -2,34 (0,185)	-0,51 [-1,00; -0,02] 0,0419	-0,24 [-0,48; 0,00]
Placebo	204	125 (61,3)	3,15 (2,607)	125 (61,3) -1,83 (0,194)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Relugolix+E2/NETA	206	149 (72,3)	2,75 (2,598)	149 (72,3) -2,48 (0,191)	-0,52 [-1,03; -0,01] 0,0465	-0,24 [-0,47; 0,00]
Placebo	204	130 (63,7)	2,91 (2,598)	130 (63,7) -1,96 (0,202)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	164 (79,6)	3,39 (2,542)	164 (79,6) -1,86 (0,159)	-0,28 [-0,69; 0,13] 0,1874	-0,13 [-0,35; 0,09]
Placebo	204	156 (76,5)	3,47 (2,464)	156 (76,5) -1,59 (0,166)		
Patientinnen mit einem durchschnittlichen NRS-Wert für Dyspareunie von 0 bei Studienbeginn wurden für diese Analyse nicht berücksichtigt.						
<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet.						
<sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte						
<sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, <i>Treatment-by-Visit Interaction</i> , Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo. KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet ( <i>Not calculated</i> ); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.						

a)



b)

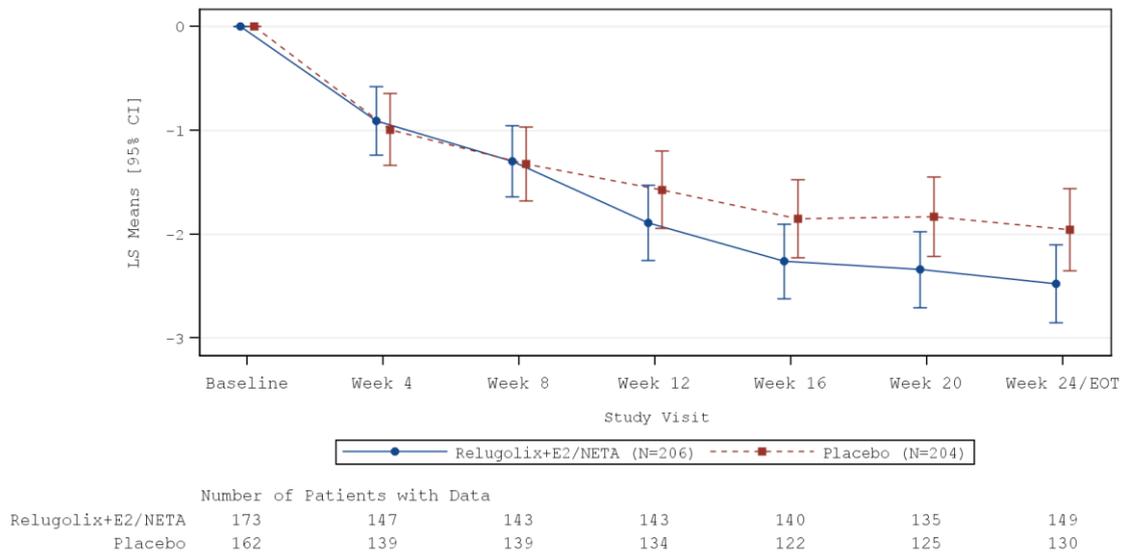


Abbildung 4-16: Reduktion der Dyspareunie gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

a) SPIRIT 1, b) SPIRIT 2, CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

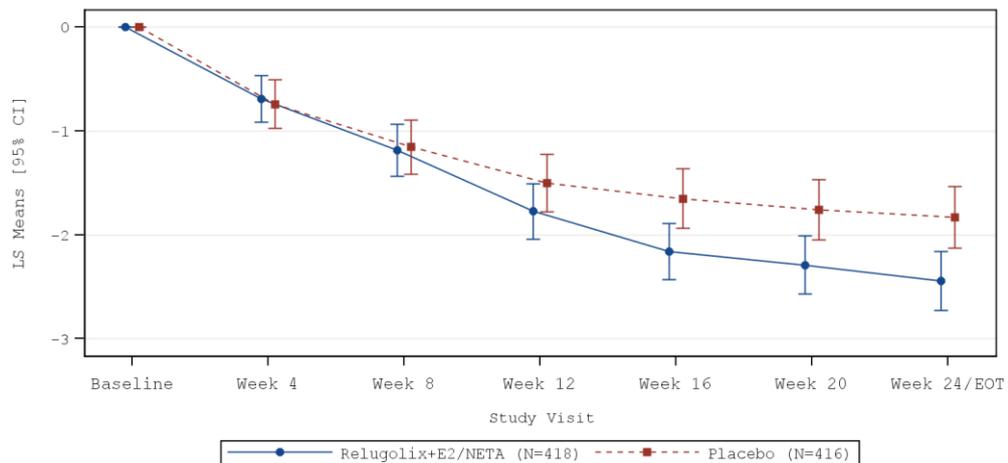
### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0 \%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Die mittlere Reduktion der Dyspareunie beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -1,76 Punkte (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Reduktion der Dyspareunie gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -1,44 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion der Dyspareunie in den Behandlungsarmen von -0,32 Punkten [-0,62; -0,02] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p = 0,0375$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei -0,15 [-0,30; 0,01].

a)



	Number of Patients with Data						
Relugolix+E2/NETA	347	296	285	279	277	271	297
Placebo	327	279	279	260	242	248	268

b)

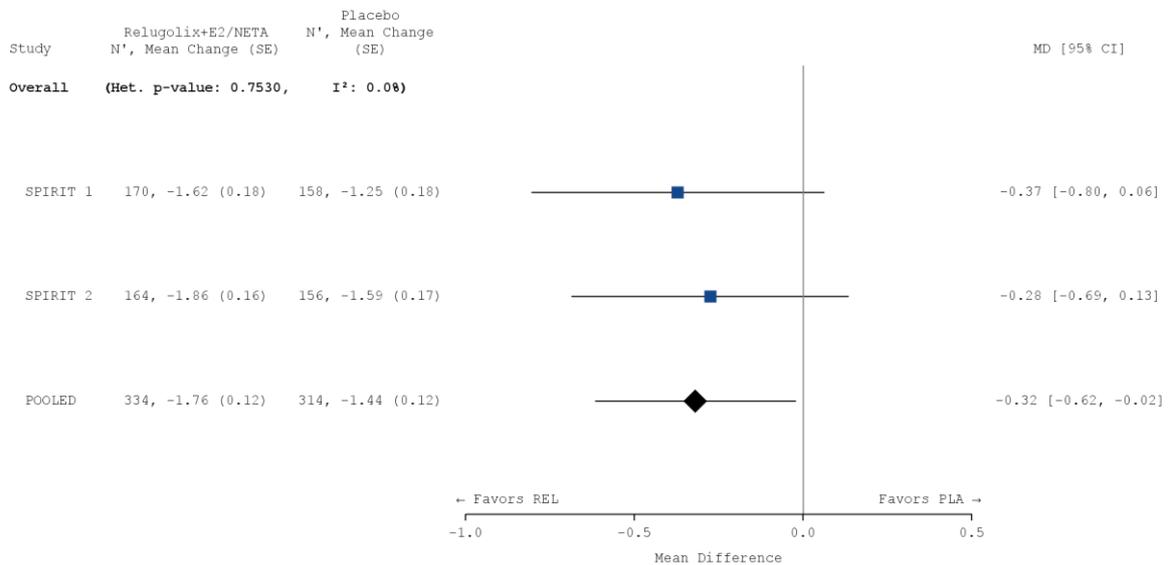


Abbildung 4-17: Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion der Dyspareunie“

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet.

a) Liniendiagramm. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

b) Forest Plot

CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-72: Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion der Dyspareunie gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	347 (83,0)	5,58 (2,325)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	416	327 (78,6)	5,47 (2,301)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 4</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	296 (70,8)	4,59 (2,618)	296 (70,8) -0,69 (0,115)	0,05 [-0,24; 0,33] 0,7438	0,03 [-0,14; 0,19]
Placebo	416	279 (67,1)	4,48 (2,484)	279 (67,1) -0,74 (0,119)		
<b>Woche 8</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	285 (68,2)	4,05 (2,682)	285 (68,2) -1,19 (0,128)	-0,03 [-0,36; 0,29] 0,8529	-0,02 [-0,18; 0,15]
Placebo	416	279 (67,1)	4,06 (2,590)	279 (67,1) -1,16 (0,132)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	279 (66,7)	3,47 (2,759)	279 (66,7) -1,77 (0,137)	-0,27 [-0,63; 0,08] 0,1322	-0,12 [-0,29; 0,04]
Placebo	416	260 (62,5)	3,59 (2,690)	260 (62,5) -1,50 (0,142)		
<b>Woche 16</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	277 (66,3)	3,04 (2,738)	277 (66,3) -2,16 (0,138)	-0,51 [-0,87; -0,15] 0,0056	-0,23 [-0,40; -0,05]
Placebo	416	242 (58,2)	3,47 (2,695)	242 (58,2) -1,65 (0,145)		
<b>Woche 20</b>						

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Relugolix+E2/NETA	418	271 (64,8)	2,93 (2,735)	271 (64,8) -2,29 (0,142)	-0,53 [-0,90; -0,16] 0,0048	-0,23 [-0,41; -0,06]
Placebo	416	248 (59,6)	3,32 (2,626)	248 (59,6) -1,76 (0,148)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	297 (71,1)	2,92 (2,710)	297 (71,1) -2,45 (0,143)	-0,61 [-0,99; -0,24] 0,0014	-0,26 [-0,43; -0,10]
Placebo	416	268 (64,4)	3,31 (2,657)	268 (64,4) -1,83 (0,150)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	334 (79,9)	3,62 (2,537)	334 (79,9) -1,76 (0,119)	-0,32 [-0,62; -0,02] 0,0357	-0,15 [-0,30; 0,01]
Placebo	416	314 (75,5)	3,80 (2,461)	314 (75,5) -1,44 (0,124)		
Patientinnen mit einem durchschnittlichen NRS-Wert für Dyspareunie von 0 bei Studienbeginn wurden für diese Analyse nicht berücksichtigt.						
<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet.						
<sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte						
<sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, <i>Treatment-by-Visit Interaction</i> , Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo. KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet ( <i>Not calculated</i> ); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.						

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.1.5 Reduktion des Analgetikabedarfs

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Operationalisierung der Endpunkte zur Reduktion des Analgetikabedarfs

Studie	Operationalisierung
<b>SPIRIT 1/ SPIRIT 2</b>	<p><b>Definition:</b></p> <p>In SPIRIT 1 und SPIRIT 2 dokumentierten die Patientinnen täglich in ihrem elektronischen Tagebuch (<i>eDiary</i>) die Einnahme von Analgetika. Hierbei wurde erfasst, welche Analgetika (inklusive Dosierung and Anzahl der Tabletten) von den Patientinnen zur Behandlung der Endometriose-bedingten Schmerzen eingenommen wurden.</p> <p>Weiterhin sollte erfasst werden, ob die Einnahme der Analgetika zur Behandlung von Endometriose-bedingten Schmerzen oder von anderen Schmerzzuständen erfolgte.</p> <p>Gemäß Studienprotokoll waren folgende Analgetika zur Behandlung Endometriose-bedingter Schmerzen erlaubt. So sollten zur Schmerzbehandlung zunächst Ibuprofen als Analgetikum der Stufe 1 eingesetzt werden. Wurde keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt, konnten Opioidanalgetika gemäß Stufe 2, gegebenenfalls in Kombination mit einem Nicht opioid-Analgetikum, eingesetzt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stufe 1: Ibuprofen (200 mg)</li> <li>• Stufe 2: Fixkombination aus Tramadol (37,5 mg)/Paracetamol (325 mg), Tramadol (50 mg), Codein (30 mg), Fixkombination aus Codein (30 mg)/Paracetamol (300 mg), Fixkombination aus Codein (30 mg)/Paracetamol (500 mg), Fixkombination aus Codein (15 mg)/Paracetamol (500 mg), Fixkombination aus Hydrocodon (5 mg)/Paracetamol<sup>20</sup> (325 mg)</li> </ul> <p>Im Rahmen der durchgeführten Responder-Analysen wurde zum einen der Anteil der Patientinnen erfasst, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Analgetika der Stufe 2, einschließlich Tramadol (37,5 mg)/Paracetamol (325 mg), Tramadol (50 mg), Codein (30 mg), Codein (30 mg)/Paracetamol (300 mg), Codein (30 mg)/Paracetamol (500 mg), Codein (15 mg)/Paracetamol (500 mg) oder Hydrocodon (5 mg)/Paracetamol (325 mg), zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen eingenommen haben.</p> <p>Zum anderen wurde der Anteil der Patientinnen ermittelt, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Analgetika der Stufe 1 oder Stufe 2, einschließlich Ibuprofen (200 mg), Tramadol (37,5 mg)/Paracetamol (325 mg), Tramadol (50 mg), Codein (30 mg), Codein (30 mg)/Paracetamol (300 mg), Codein (30 mg)/Paracetamol (500 mg), Codein (15 mg)/Paracetamol (500 mg) oder Hydrocodon (5 mg)/Paracetamol (325 mg), zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen eingenommen haben.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkt:</b></p> <p>Die Erhebung dieses Endpunktes erfolgte täglich mittels eines elektronischen Tagebuchs innerhalb der Run-In-Phase sowie während der gesamten Behandlungsdauer (Woche 0 bis Woche 24).</p> <p><b>Analysepopulation:</b></p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der <i>modified Intent to Treat</i> (mITT)-Population. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die die Studienmedikation im Rahmen der randomisierten Behandlungsphase (Relugolix bzw. Placebo-Tablette oder E2/NETA bzw. Placebo-Kapsel) eingenommen haben (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis).</p> <p><b>Umgang mit fehlenden Werten:</b></p> <p>Patientinnen mit fehlenden Einträgen im eDiary werden als Non-Responder betrachtet.</p>

<sup>20</sup> In Nordamerika wird Paracetamol üblicherweise als Acetaminophen bezeichnet.

**Darstellung im Dossier:**

In Abschnitt 4.3.1.3.1.1.5 sind die folgenden Analysen dargestellt:

- Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Opioide (Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten
- Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Analgetika (Stufe 1 oder Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Reduktion des Analgetikabedarfs in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPIRIT 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SPIRIT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung aller hier in diesem Abschnitt dargestellten Endpunkte wurde verblindet durchgeführt. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

#### 4.3.1.3.1.1.5.1 Responder-Analyse: Patientinnen ohne Opioidbedarf

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Patientinnen ohne Opioidbedarf“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, benötigten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 85,8 % bzw. 82,0 % der Patientinnen keine Opioide zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen. Im Placebo-Arm trifft dies auf 76,4 % bzw. 66,2 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,148 [1,059; 1,245],  $p = 0,0006$  bzw. 1,256 [1,129; 1,397],  $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Opioide (Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Responder-Analyse: Patientinnen ohne Opioidbedarf						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	182 (85,8)	2,966 [1,592; 5,527]	1,148 [1,059; 1,245]	0,111 [0,049; 0,174]	0,0006
Placebo	212	162 (76,4)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	169 (82,0)	3,120 [1,849; 5,265]	1,256 [1,129; 1,397]	0,168 [0,093; 0,243]	< 0,0001
Placebo	204	135 (66,2)				

Responder sind definiert als Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Analgetika der Stufe 2, einschließlich Tramadol (37,5 mg)/Paracetamol (325 mg), Tramadol (50 mg), Codein (30 mg), Codein (30 mg)/Paracetamol (300 mg), Codein (30 mg)/Paracetamol (500 mg), Codein (15 mg)/Paracetamol (500 mg) oder Hydrocodon (5 mg)/Paracetamol (325 mg), eingenommen haben.

<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Opioidbedarf zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Opioidbedarf zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Opioidbedarf zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Opioidbedarf zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die primäre Analyse dieses Endpunktes demonstriert somit über beide Studien hinweg einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

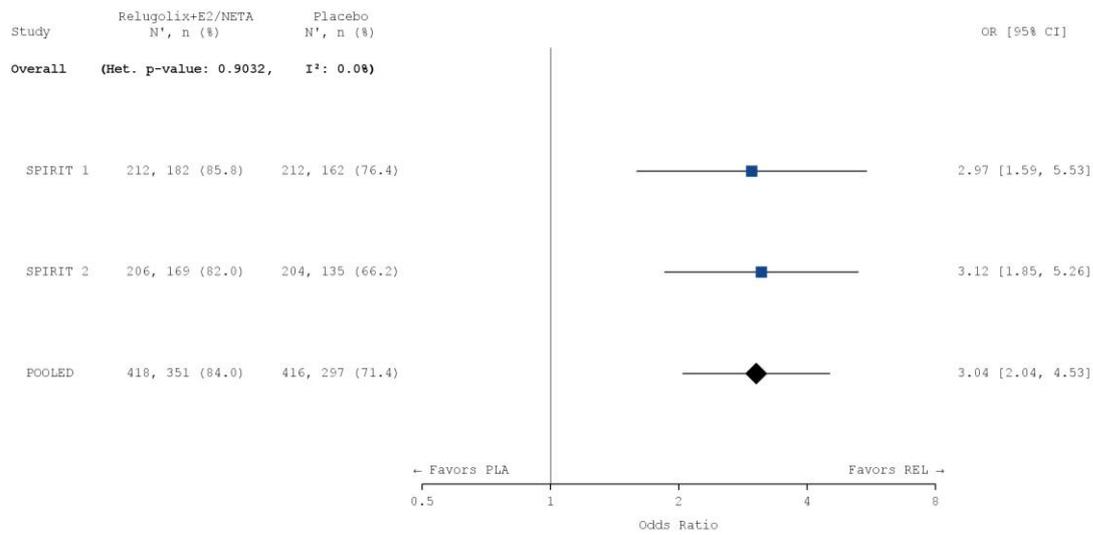
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

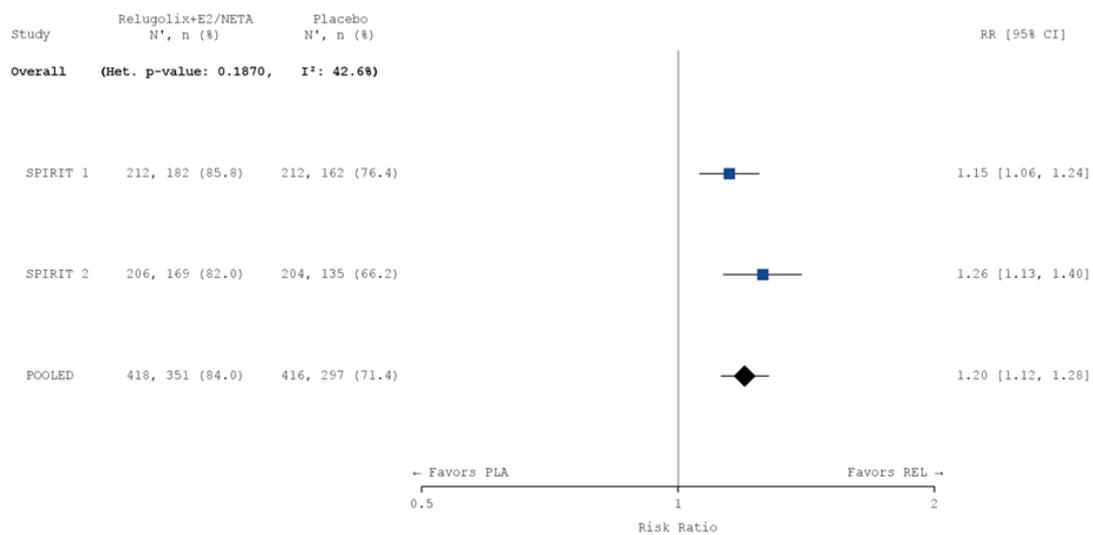
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 42,6\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für diesen Endpunkt (RR [95 % KI]: 1,197 [1,121; 1,279],  $p < 0,0001$ ). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

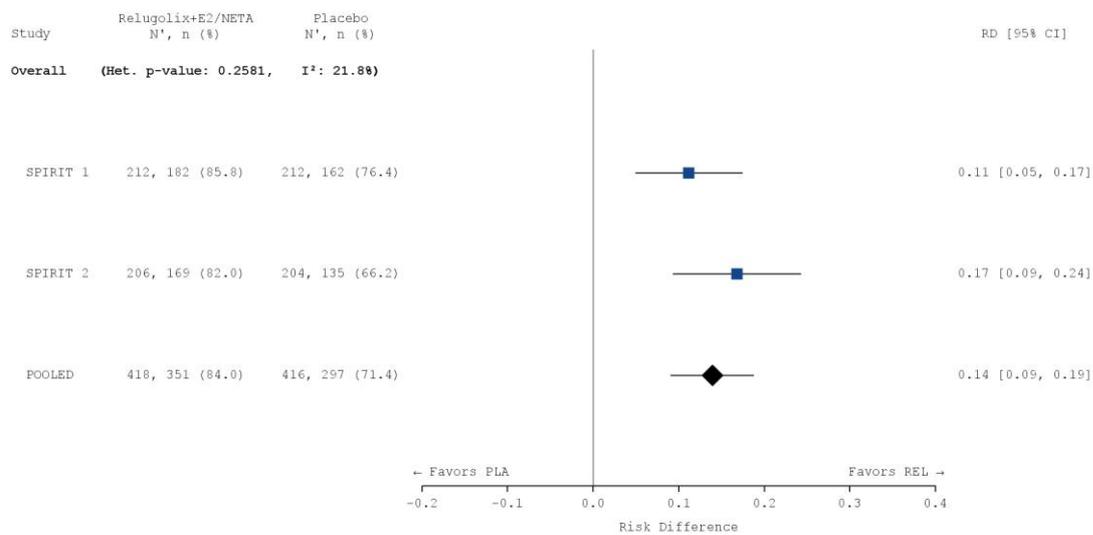
a)



b)



c)



**Abbildung 4-18: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Opioide (Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Opioidbedarf zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

**Tabelle 4-76: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Opioide (Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“**

<b>Responder-Analyse: Patientinnen ohne Opioidbedarf</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup> [95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup> [95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	351 (84,0)	3,036	1,197	0,139	< 0,0001
Placebo	416	297 (71,4)	[2,036; 4,526]	[1,121; 1,279]	[0,090; 0,188]	
<p>Responder sind definiert als Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Analgetika der Stufe 2, einschließlich Tramadol (37,5 mg)/Paracetamol (325 mg), Tramadol (50 mg), Codein (30 mg), Codein (30 mg)/Paracetamol (300 mg), Codein (30 mg)/Paracetamol (500 mg), Codein (15 mg)/Paracetamol (500 mg) oder Hydrocodon (5 mg)/Paracetamol (325 mg), eingenommen haben.</p> <p><sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Opioidbedarf zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Opioidbedarf zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Opioidbedarf zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Opioidbedarf zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p>Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.</p> <p>Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>						

Wie auch auf Einzelstudienenebene demonstriert die Meta-Analyse dieses Endpunktes damit insgesamt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.1.5.2 Responder-Analyse: Patientinnen ohne Analgetikabedarf

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Patientinnen ohne Analgetikabedarf“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, benötigten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 56,1 % bzw. 54,4 % der Patientinnen keine Analgetika zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen. Im Placebo-Arm trifft dies auf 30,7 % bzw. 23,5 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,809 [1,439; 2,273],  $p < 0,0001$  bzw. 2,342 [1,772; 3,096],  $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Analgetika (Stufe 1 oder Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Responder-Analyse: Patientinnen ohne Analgetikabedarf						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	119 (56,1)	2,999 [1,992; 4,515]	1,809 [1,439; 2,273]	0,250 [0,161; 0,338]	< 0,0001
Placebo	212	65 (30,7)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	112 (54,4)	4,138 [2,677; 6,396]	2,342 [1,772; 3,096]	0,310 [0,222; 0,398]	< 0,0001
Placebo	204	48 (23,5)				

Responder sind definiert als Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Analgetika der Stufe 1 oder Stufe 2, einschließlich Ibuprofen (200 mg), Tramadol (37,5 mg)/Paracetamol (325 mg), Tramadol (50 mg), Codein (30 mg), Codein (30 mg)/Paracetamol (300 mg), Codein (30 mg)/Paracetamol (500 mg), Codein (15 mg)/Paracetamol (500 mg) oder Hydrocodon (5 mg)/Paracetamol (325 mg), eingenommen haben.

<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Analgetikabedarf zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Analgetikabedarf zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Analgetikabedarf zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Analgetikabedarf zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die primäre Analyse dieses Endpunktes demonstriert somit über beide Studien hinweg einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

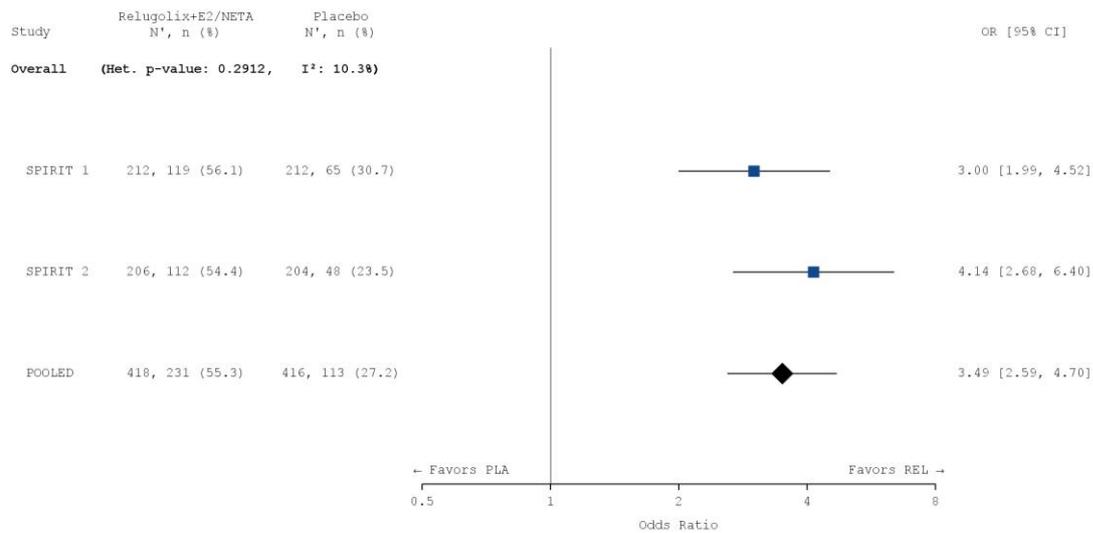
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

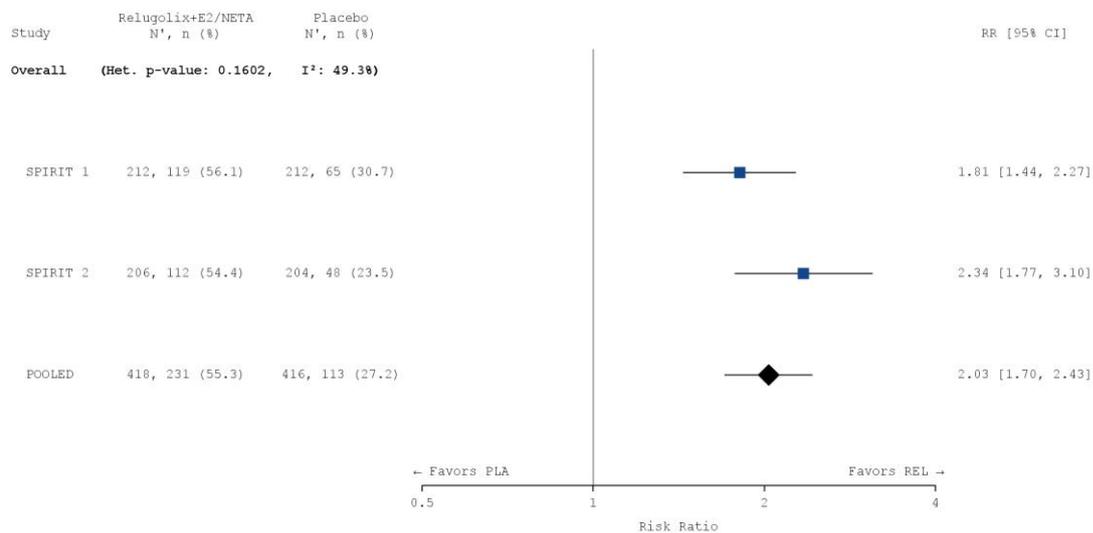
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 49,3 \%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für diesen Endpunkt (RR [95 % KI]: 2,032 [1,702; 2,426],  $p < 0,0001$ ). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

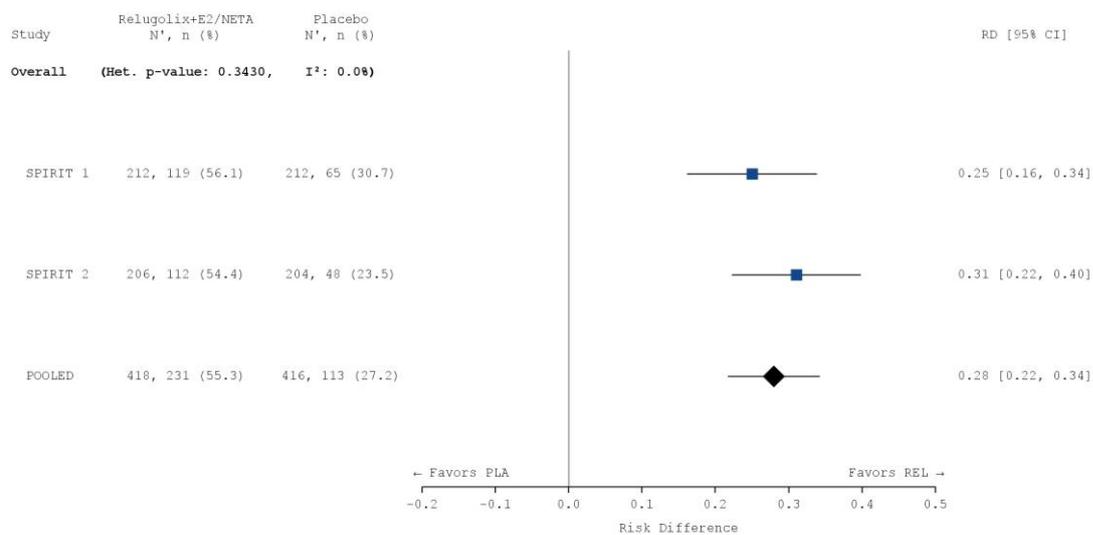
a)



b)



c)



**Abbildung 4-19: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Analgetika (Stufe 1 oder Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Analgetikabedarf zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Analgetikabedarf zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Analgetikabedarf zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

**Tabelle 4-78: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Analgetika (Stufe 1 oder Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“**

<b>Responder-Analyse: Patientinnen ohne Analgetikabedarf</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup> [95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup> [95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	231 (55,3)	3,490	2,032	0,279	< 0,0001
Placebo	416	113 (27,2)	[2,593; 4,696]	[1,702; 2,426]	[0,217; 0,342]	
Responder sind definiert als Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Analgetika der Stufe 1 oder Stufe 2, einschließlich Ibuprofen (200 mg), Tramadol (37,5 mg)/Paracetamol (325 mg), Tramadol (50 mg), Codein (30 mg), Codein (30 mg)/Paracetamol (300 mg), Codein (30 mg)/Paracetamol (500 mg), Codein (15 mg)/Paracetamol (500 mg) oder Hydrocodon (5 mg)/Paracetamol (325 mg), eingenommen haben.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Analgetikabedarf zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Analgetikabedarf zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Analgetikabedarf zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Analgetikabedarf zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Wie auch auf Einzelstudienenebene demonstriert die Meta-Analyse dieses Endpunktes damit insgesamt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.1.6 Patient Global Impression of Change (PGIC)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Operationalisierung der Endpunkte zum PGIC

Studie	Operationalisierung											
SPIRIT 1/ SPIRIT 2	<p><b>Definition:</b></p> <p>In SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wurde der PGIC verwendet, um eine Beurteilung der Veränderung der Intensität der blutungsbedingten Schmerzen, der nicht-menstruellen Beckenschmerzen sowie der Dyspareunie im Behandlungsverlauf durch die Patientin selbst zu ermöglichen. Die Veränderung der Schmerzintensität (blutungsbedingte Schmerzen, nicht-menstruelle Beckenschmerzen und Dyspareunie) wurde von den Patientinnen dabei anhand einer siebenstufigen Skala von „viel besser“ bis „viel schlechter“ bewertet (vgl. Tabelle 4-80).</p> <p>Tabelle 4-80: PGIC zur Beurteilung der Verbesserung der blutungsbedingten Schmerzen, der nicht-menstruellen Beckenschmerzen sowie der Dyspareunie in SPIRIT 1 und SPIRIT 2</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Blutungsbedingte Schmerzen</th> <th>Nicht-menstruelle Beckenschmerzen</th> <th>Dyspareunie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Im Vergleich zum Beginn der Behandlung in dieser Studie sind Ihre schmerzhaften Perioden...</i></td> <td><i>Im Vergleich zum Beginn der Behandlung in dieser Studie sind Ihre Beckenschmerzen, wenn Sie keine Periode haben, insgesamt...</i></td> <td><i>Im Vergleich zum Beginn der Behandlung in dieser Studie sind Ihre Beckenschmerzen, wenn Sie Geschlechtsverkehr haben, insgesamt...</i></td> </tr> <tr> <td>1. Viel besser („much better“) 2. Besser („better“) 3. Etwas besser („a little better“) 4. Keine Veränderung („the same“) 5. Etwas schlechter („a little worse“) 6. Schlechter („worse“) 7. Viel Schlechter („much worse“)</td> <td>1. Viel besser („much better“) 2. Besser („better“) 3. Etwas besser („a little better“) 4. Keine Veränderung („the same“) 5. Etwas schlechter („a little worse“) 6. Schlechter („worse“) 7. Viel Schlechter („much worse“)</td> <td>1. Viel besser („much better“) 2. Besser („better“) 3. Etwas besser („a little better“) 4. Keine Veränderung („the same“) 5. Etwas schlechter („a little worse“) 6. Schlechter („worse“) 7. Viel Schlechter („much worse“)  ○ <i>Ich habe seit Beginn der Studienbehandlung keinen vaginalen Geschlechtsverkehr gehabt.</i></td> </tr> </tbody> </table>			Blutungsbedingte Schmerzen	Nicht-menstruelle Beckenschmerzen	Dyspareunie	<i>Im Vergleich zum Beginn der Behandlung in dieser Studie sind Ihre schmerzhaften Perioden...</i>	<i>Im Vergleich zum Beginn der Behandlung in dieser Studie sind Ihre Beckenschmerzen, wenn Sie keine Periode haben, insgesamt...</i>	<i>Im Vergleich zum Beginn der Behandlung in dieser Studie sind Ihre Beckenschmerzen, wenn Sie Geschlechtsverkehr haben, insgesamt...</i>	1. Viel besser („much better“) 2. Besser („better“) 3. Etwas besser („a little better“) 4. Keine Veränderung („the same“) 5. Etwas schlechter („a little worse“) 6. Schlechter („worse“) 7. Viel Schlechter („much worse“)	1. Viel besser („much better“) 2. Besser („better“) 3. Etwas besser („a little better“) 4. Keine Veränderung („the same“) 5. Etwas schlechter („a little worse“) 6. Schlechter („worse“) 7. Viel Schlechter („much worse“)	1. Viel besser („much better“) 2. Besser („better“) 3. Etwas besser („a little better“) 4. Keine Veränderung („the same“) 5. Etwas schlechter („a little worse“) 6. Schlechter („worse“) 7. Viel Schlechter („much worse“)  ○ <i>Ich habe seit Beginn der Studienbehandlung keinen vaginalen Geschlechtsverkehr gehabt.</i>
	Blutungsbedingte Schmerzen	Nicht-menstruelle Beckenschmerzen	Dyspareunie									
	<i>Im Vergleich zum Beginn der Behandlung in dieser Studie sind Ihre schmerzhaften Perioden...</i>	<i>Im Vergleich zum Beginn der Behandlung in dieser Studie sind Ihre Beckenschmerzen, wenn Sie keine Periode haben, insgesamt...</i>	<i>Im Vergleich zum Beginn der Behandlung in dieser Studie sind Ihre Beckenschmerzen, wenn Sie Geschlechtsverkehr haben, insgesamt...</i>									
1. Viel besser („much better“) 2. Besser („better“) 3. Etwas besser („a little better“) 4. Keine Veränderung („the same“) 5. Etwas schlechter („a little worse“) 6. Schlechter („worse“) 7. Viel Schlechter („much worse“)	1. Viel besser („much better“) 2. Besser („better“) 3. Etwas besser („a little better“) 4. Keine Veränderung („the same“) 5. Etwas schlechter („a little worse“) 6. Schlechter („worse“) 7. Viel Schlechter („much worse“)	1. Viel besser („much better“) 2. Besser („better“) 3. Etwas besser („a little better“) 4. Keine Veränderung („the same“) 5. Etwas schlechter („a little worse“) 6. Schlechter („worse“) 7. Viel Schlechter („much worse“)  ○ <i>Ich habe seit Beginn der Studienbehandlung keinen vaginalen Geschlechtsverkehr gehabt.</i>										
<p>Im Rahmen der durchgeführten Responder-Analysen wurde eine Patientin als Responder definiert, wenn diese infolge der Behandlung mit der Studienmedikation eine deutliche Verbesserung ihrer blutungsbedingten Schmerzen, der nicht-menstruellen Beckenschmerzen bzw. der Dyspareunie berichtete, definiert als die Antwortoptionen „besser“ und „viel besser“.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkt:</b></p> <p>In den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wurde der PGIC an Tag 35 der Run-In-Phase sowie während der Visite zu Woche 12 und Woche 24 erhoben.</p> <p><b>Analysepopulation:</b></p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der <i>modified Intent to Treat</i> (mITT)-Population. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die die Studienmedikation im Rahmen der randomisierten Behandlungsphase (Relugolix bzw. Placebo-Tablette oder E2/NETA bzw. Placebo-Kapsel) eingenommen haben (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis).</p> <p><b>Umgang mit fehlenden Werten:</b></p> <p>Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.</p> <p><b>Darstellung im Dossier:</b></p>												

In den Abschnitten 4.3.1.3.1.1.6.1 bis 4.3.1.3.1.1.6.3 sind die folgenden Analysen dargestellt:

- Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen, mit einer Verbesserung ihrer blutungsbedingten Schmerzen zu Woche 24 (Angabe: „besser“ oder „viel besser“)
- Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen, mit einer Verbesserung ihrer nicht-menstruellen Beckenschmerzen zu Woche 24 (Angabe: „besser“ oder „viel besser“)
- Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen, mit einer Verbesserung der Dyspareunie zu Woche 24 (Angabe: „besser“ oder „viel besser“)

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPIRIT 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SPIRIT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung aller hier in diesem Abschnitt dargestellten Endpunkte wurde verblindet durchgeführt. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

#### 4.3.1.3.1.1.6.1 Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 64,2 % bzw. 65,5 % der Patientinnen eine deutliche Verbesserung ihrer blutungsbedingten Schmerzen zu Woche 24. Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 32,5 % bzw. 33,8 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,969 [1,587; 2,444],  $p < 0,0001$  bzw. 1,938 [1,567; 2,397],  $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	136 (64,2)	3,873 [2,568; 5,841]	1,969 [1,587; 2,444]	0,316 [0,227; 0,405]	< 0,0001
Placebo	212	69 (32,5)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	135 (65,5)	4,006 [2,622; 6,119]	1,938 [1,567; 2,397]	0,318 [0,228; 0,408]	< 0,0001
Placebo	204	69 (33,8)				

Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.

<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die primäre Analyse dieses Endpunktes demonstriert somit über beide Studien hinweg einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

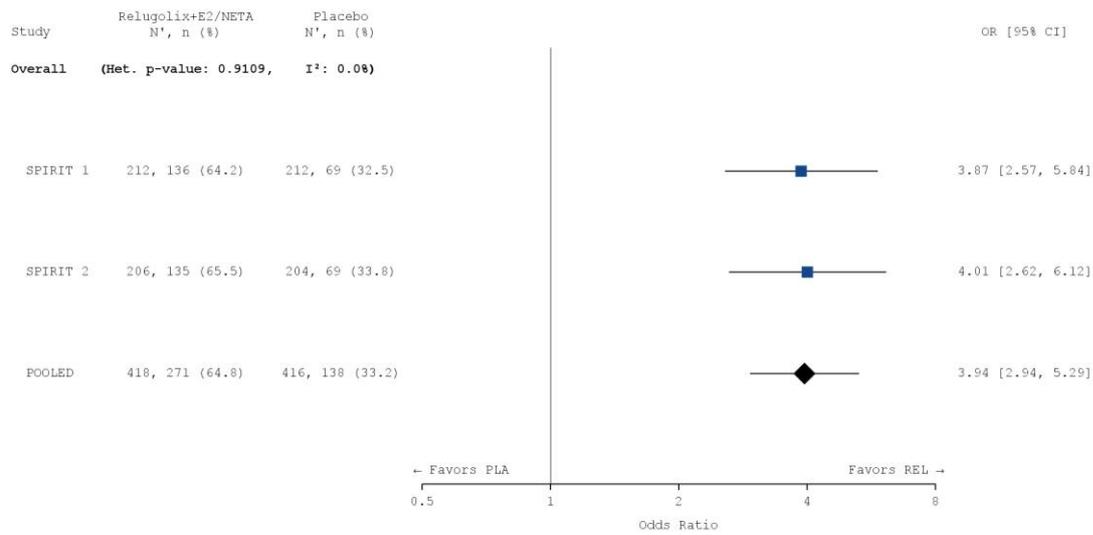
*durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

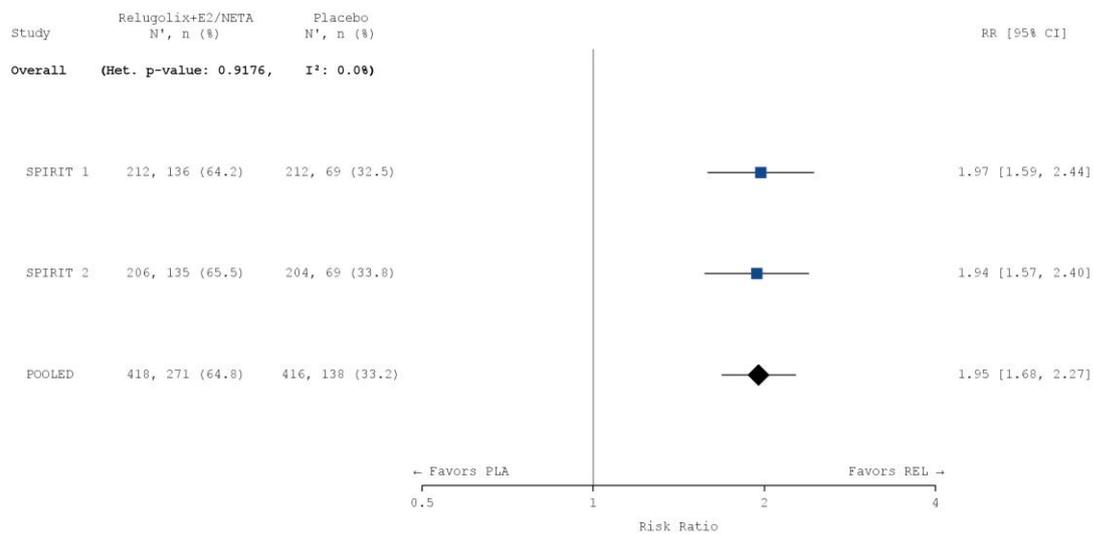
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für diesen Endpunkt (RR [95 % KI]: 1,954 [1,679; 2,273],  $p < 0,0001$ ). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

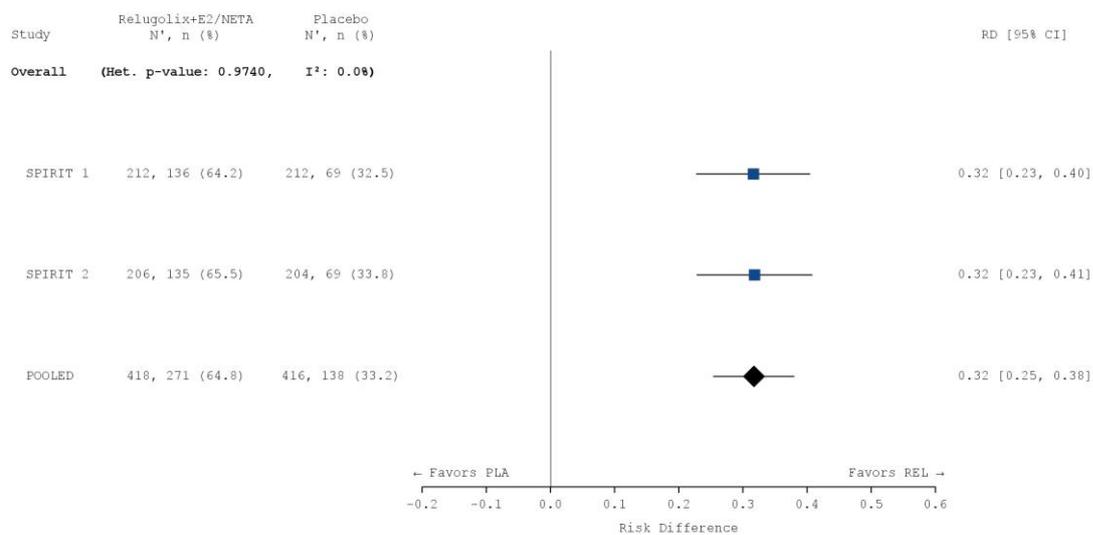
a)



b)



c)



### Abbildung 4-20: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-83: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen“

Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	271 (64,8)	3,943	1,954	0,317	< 0,0001
Placebo	416	138 (33,2)	[2,936; 5,294]	[1,679; 2,273]	[0,253; 0,380]	
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Wie auch auf Einzelstudienbene demonstriert die Meta-Analyse dieses Endpunktes damit insgesamt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.1.6.2 Responder-Analyse: PGIC – nicht-menstruelle Beckenschmerzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – nicht-menstruelle Beckenschmerzen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 62,7 % bzw. 63,6 % der Patientinnen eine deutliche Verbesserung ihrer nicht-menstruellen Beckenschmerzen zu Woche 24. Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 37,3 % bzw. 43,1 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,683 [1,378; 2,056],  $p < 0,0001$  bzw. 1,463 [1,215; 1,762],  $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – nicht-menstruelle Beckenschmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Responder-Analyse: PGIC – nicht-menstruelle Beckenschmerzen						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	133 (62,7)	2,945	1,683	0,254	< 0,0001
Placebo	212	79 (37,3)	[1,968; 4,407]	[1,378; 2,056]	[0,164; 0,345]	
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	131 (63,6)	2,354	1,463	0,201	< 0,0001
Placebo	204	88 (43,1)	[1,569; 3,530]	[1,215; 1,762]	[0,108; 0,295]	
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Die primäre Analyse dieses Endpunktes demonstriert somit über beide Studien hinweg einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

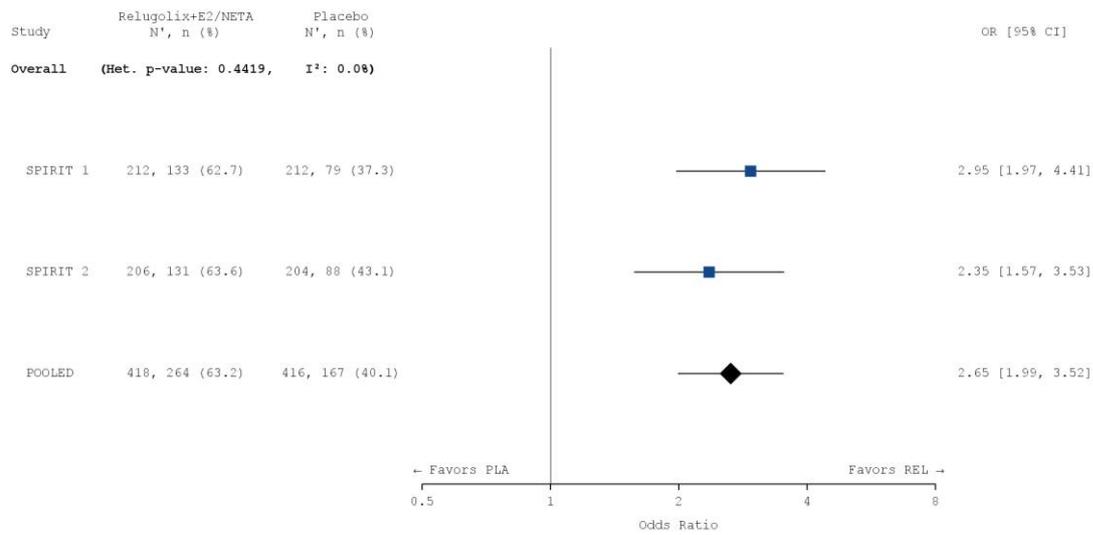
*durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

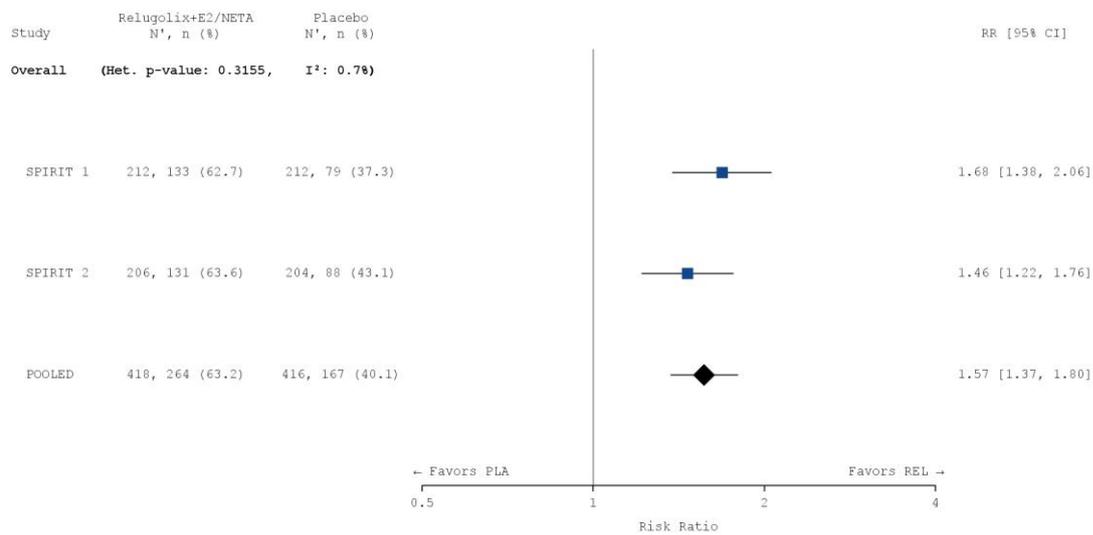
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,7\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für diesen Endpunkt (RR [95 % KI]: 1,567 [1,367; 1,796],  $p < 0,0001$ ). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

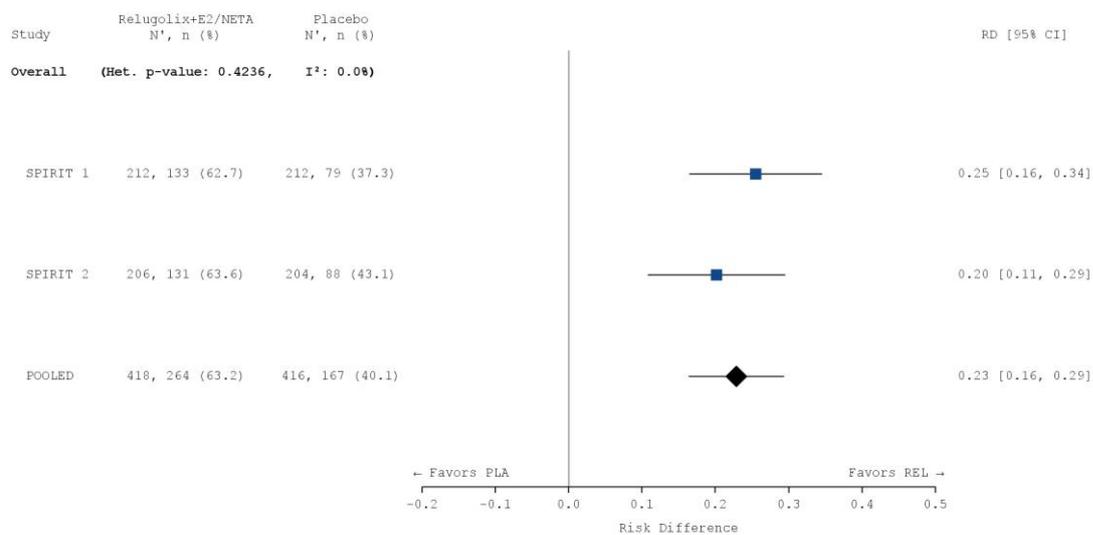
a)



b)



c)



### Abbildung 4-21: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – nicht-menstruelle Beckenschmerzen“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-85: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – nicht-menstruelle Beckenschmerzen“

Responder-Analyse: PGIC – nicht-menstruelle Beckenschmerzen						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	264 (63,2)	2,645	1,567	0,228	< 0,0001
Placebo	416	167 (40,1)	[1,989; 3,518]	[1,367; 1,796]	[0,163; 0,293]	
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Wie auch auf Einzelstudienenebene demonstriert die Meta-Analyse dieses Endpunktes damit insgesamt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.1.6.3 Responder Analyse: PGIC – Dyspareunie

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 44,8 % bzw. 46,1 % der Patientinnen eine deutliche Verbesserung ihrer Dyspareunie zu Woche 24. Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 23,6 % bzw. 25,0 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,901 [1,433; 2,522],  $p < 0,0001$  bzw. 1,854 [1,402; 2,452],  $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	95 (44,8)	2,686 [1,761; 4,097]	1,901 [1,433; 2,522]	0,212 [0,125; 0,300]	< 0,0001
Placebo	212	50 (23,6)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	95 (46,1)	2,619 [1,714; 4,002]	1,854 [1,402; 2,452]	0,213 [0,123; 0,303]	< 0,0001
Placebo	204	51 (25,0)				

Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.

<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die primäre Analyse dieses Endpunktes demonstriert somit über beide Studien hinweg einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

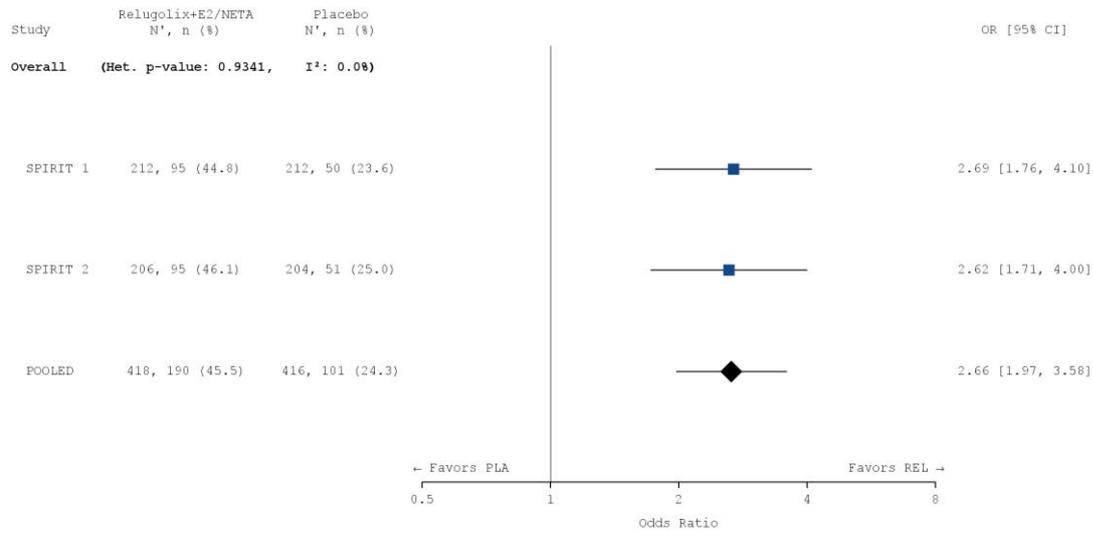
*durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

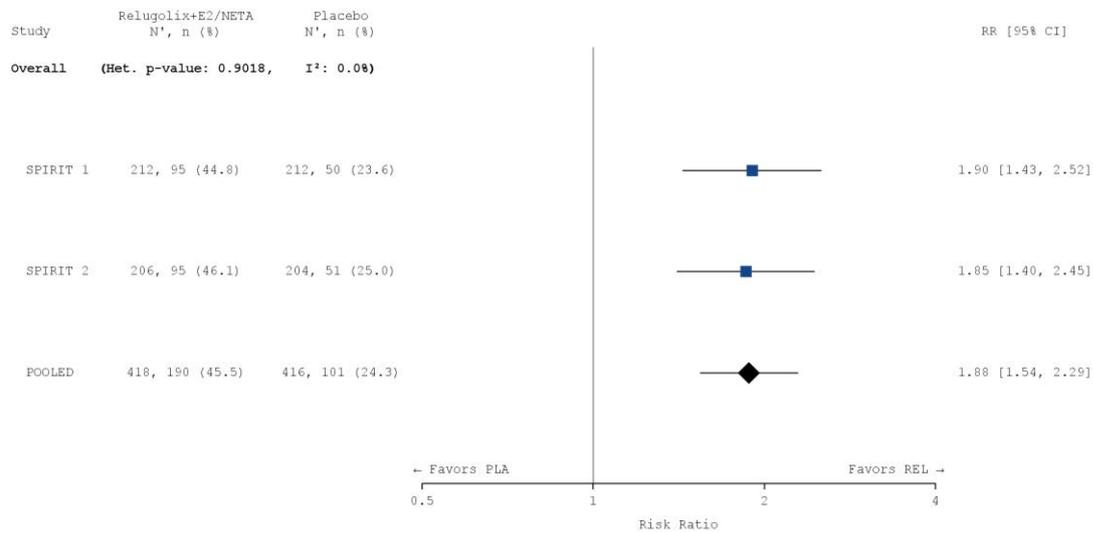
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für diesen Endpunkt (RR [95 % KI]: 1,878 [1,539; 2,290],  $p < 0,0001$ ). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

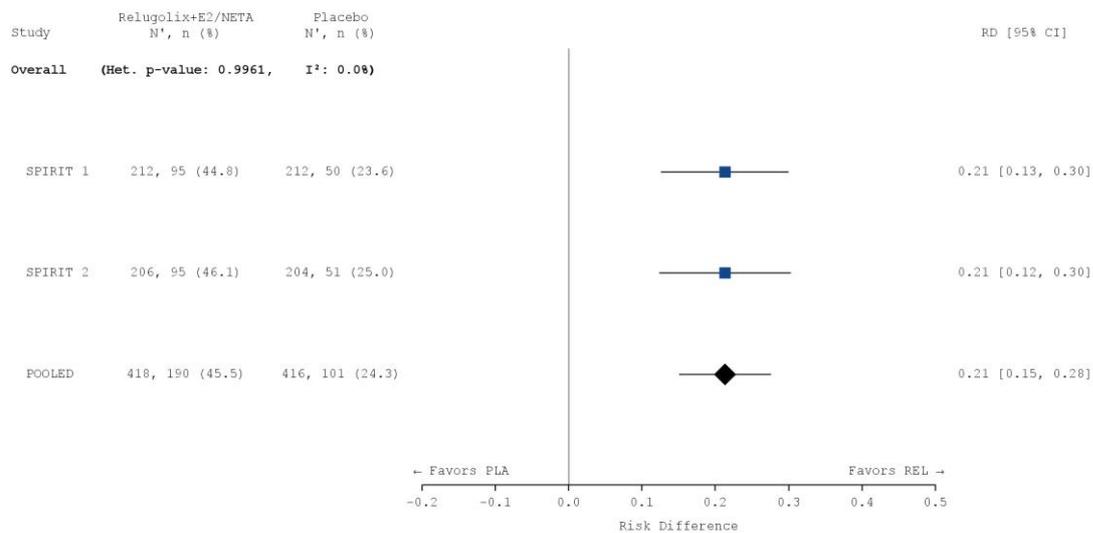
a)



b)



c)



### Abbildung 4-22: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-87: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie“

Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	190 (45,5)	2,655 [1,969; 3,581]	1,878 [1,539; 2,290]	0,213 [0,150; 0,275]	< 0,0001
Placebo	416	101 (24,3)				
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Wie auch auf Einzelstudienbene demonstriert die Meta-Analyse dieses Endpunktes damit insgesamt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.1.7 B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Endometriose-bedingte Schmerzen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Operationalisierung der Endpunkte zur B&B-Skala

Studie	Operationalisierung																								
SPIRIT 1/ SPIRIT 2	<p><b>Definition:</b></p> <p>In SPIRIT 1 und SPIRIT 2 trugen die Patientinnen täglich in ihrem elektronischen Tagebuch (<i>eDiary</i>) ihre wahrgenommene funktionelle Beeinträchtigung durch die Endometriose-bedingten Schmerzen (blutungsbedingte Schmerzen, nicht-menstruelle Beckenschmerzen sowie Dyspareunie) ein. Die funktionelle Beeinträchtigung durch die Schmerzen kann dabei Werte von 0 bis 3 erreichen, wobei höhere Werte einer stärkeren Beeinträchtigung durch die Schmerzen entsprechen. Während sich die ursprüngliche Skala jeweils auf einen Referenzzeitraum von vier Wochen bezieht, wurden die funktionellen Auswirkungen der Endometriose-assoziierten Schmerzen in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 täglich erfasst, um jeweils eine aktuelle Einschätzung der Patientin zeitnah dokumentieren zu können. Zusätzlich konnten die Patientin auch die Antwortmöglichkeit „keine Menstruation/Blutung“ bzw. „Kein Geschlechtsverkehr aus anderen Gründen“ auswählen (Tabelle 4-89).</p> <p>Tabelle 4-89: <i>Subject Modified</i> B&amp;B-Skala zur Beurteilung der funktionellen Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen, nicht-menstruelle Beckenschmerzen und Dyspareunie in SPIRIT 1 und SPIRIT 2</p>																								
	<p><i>Bitte wählen Sie für jedes der folgenden drei Symptome die Antwort aus, die Ihre Erfahrung in den letzten 24 Stunden am besten beschreibt...</i></p>																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Blutungsbedingte Schmerzen</th> <th>Nicht-menstruelle Beckenschmerzen</th> <th>Dyspareunie</th> <th>Punktzahl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Keine Schmerzen im Zusammenhang mit der Menstruation in den letzten 24 Stunden.</td> <td>Keine Beckenschmerzen in den letzten 24 Stunden.</td> <td>Keine Schmerzen beim Geschlechtsverkehr</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Milde Beeinträchtigung durch die Schmerzen: gewisser Verlust an Arbeitseffizienz</td> <td>Milde Schmerzen: Gelegentliche Beckenschmerzen</td> <td>Milde, tolerierte Schmerzen</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Mäßige Beeinträchtigung durch die Schmerzen: einen Teil des Tages im Bett liegend, gewisser Verlust an Arbeitseffizienz</td> <td>Mäßige Schmerzen: Beckenschmerzen sind spürbar</td> <td>Mäßig Schmerzen: Geschlechtsverkehr so schmerzhaft, dass er unterbrochen werden muss</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Starke Beeinträchtigung durch die Schmerzen: den ganzen Tag im Bett, Handlungsunfähigkeit</td> <td>Starke Schmerzen: starke Analgetika erforderlich</td> <td>Starke Schmerzen: Vermeidung des Geschlechtsverkehrs aufgrund der Schmerzen</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Keine Menstruation/Blutung</td> <td>-</td> <td>Kein Geschlechtsverkehr aus anderen Gründen</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Blutungsbedingte Schmerzen	Nicht-menstruelle Beckenschmerzen	Dyspareunie	Punktzahl	Keine Schmerzen im Zusammenhang mit der Menstruation in den letzten 24 Stunden.	Keine Beckenschmerzen in den letzten 24 Stunden.	Keine Schmerzen beim Geschlechtsverkehr	0	Milde Beeinträchtigung durch die Schmerzen: gewisser Verlust an Arbeitseffizienz	Milde Schmerzen: Gelegentliche Beckenschmerzen	Milde, tolerierte Schmerzen	1	Mäßige Beeinträchtigung durch die Schmerzen: einen Teil des Tages im Bett liegend, gewisser Verlust an Arbeitseffizienz	Mäßige Schmerzen: Beckenschmerzen sind spürbar	Mäßig Schmerzen: Geschlechtsverkehr so schmerzhaft, dass er unterbrochen werden muss	2	Starke Beeinträchtigung durch die Schmerzen: den ganzen Tag im Bett, Handlungsunfähigkeit	Starke Schmerzen: starke Analgetika erforderlich	Starke Schmerzen: Vermeidung des Geschlechtsverkehrs aufgrund der Schmerzen	3	Keine Menstruation/Blutung	-	Kein Geschlechtsverkehr aus anderen Gründen	
	Blutungsbedingte Schmerzen	Nicht-menstruelle Beckenschmerzen	Dyspareunie	Punktzahl																					
	Keine Schmerzen im Zusammenhang mit der Menstruation in den letzten 24 Stunden.	Keine Beckenschmerzen in den letzten 24 Stunden.	Keine Schmerzen beim Geschlechtsverkehr	0																					
	Milde Beeinträchtigung durch die Schmerzen: gewisser Verlust an Arbeitseffizienz	Milde Schmerzen: Gelegentliche Beckenschmerzen	Milde, tolerierte Schmerzen	1																					
	Mäßige Beeinträchtigung durch die Schmerzen: einen Teil des Tages im Bett liegend, gewisser Verlust an Arbeitseffizienz	Mäßige Schmerzen: Beckenschmerzen sind spürbar	Mäßig Schmerzen: Geschlechtsverkehr so schmerzhaft, dass er unterbrochen werden muss	2																					
Starke Beeinträchtigung durch die Schmerzen: den ganzen Tag im Bett, Handlungsunfähigkeit	Starke Schmerzen: starke Analgetika erforderlich	Starke Schmerzen: Vermeidung des Geschlechtsverkehrs aufgrund der Schmerzen	3																						
Keine Menstruation/Blutung	-	Kein Geschlechtsverkehr aus anderen Gründen																							
	<p>Zur Bestimmung des mittleren Wertes auf der B&amp;B-Skala für blutungsbedingte Schmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung wurden die Tage berücksichtigt, an denen die Patientin nicht die Antwortmöglichkeit „keine Menstruation/Blutung“ angegeben hatte. Falls die Patientin an allen Tagen die Antwort „keine Menstruation/Blutung“ dokumentierte, wurde der mittlere Wert auf der B&amp;B-Skala für blutungsbedingte Schmerzen mit 0 imputiert. Zur Bestimmung des</p>																								

Ausgangswertes auf der B&B-Skala für blutungsbedingte Schmerzen wurde die Run-In-Phase herangezogen. Der Ausgangswertes auf der B&B-Skala für blutungsbedingte Schmerzen war dabei definiert als der Mittelwert für die Tage während der Run-In-Phase, an denen die Patientin nicht die Antwortmöglichkeit „keine Menstruation/Blutung“ angegeben hatte.

Zur Bestimmung des mittleren Wertes auf der B&B-Skala für nicht-menstruelle Beckenschmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung wurden die Tage berücksichtigt, an denen die Patientin angab, nicht zu menstruieren. Zur Bestimmung des Ausgangswertes auf der B&B-Skala für nicht-menstruelle Beckenschmerzen wurde die Run-In-Phase herangezogen. Der Ausgangswertes auf der B&B-Skala für nicht-menstruelle Beckenschmerzen war dabei definiert als der Mittelwert für die Tage während der Run-In-Phase, an denen die Patientin angab, nicht zu menstruieren.

Zur Bestimmung des mittleren Wertes auf der B&B-Skala für Dyspareunie zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung wurden die Tage berücksichtigt, an denen die Patientin nicht die Antwortmöglichkeit „Kein Geschlechtsverkehr aus anderen Gründen“ angegeben hatte. Das gleiche Vorgehen wurde zur Bestimmung des Ausgangswertes auf der B&B-Skala für Dyspareunie während der Run-In-Phase herangezogen.

Im Rahmen der *post hoc* definierten Responder-Analysen wurde eine Patientin als Responder definiert, wenn diese eine Reduktion um mindestens 15 % (entspricht 0,45 Punkten) auf der B&B-Skala hinsichtlich ihrer funktionellen Beeinträchtigung durch Endometriose-bedingten Schmerzen (aufgeschlüsselt für blutungsbedingte Schmerzen, nicht-menstruelle Beckenschmerzen und Dyspareunie) vom Ausgangswert bis zur Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung erreichte.

**Erhebungszeitpunkt:**

Die Erhebung dieses Endpunktes erfolgte täglich mittels eines elektronischen Tagebuchs innerhalb der Run-In-Phase sowie während der gesamten Behandlungsdauer (Woche 0 bis Woche 24).

**Analysepopulation:**

Die Analyse erfolgte auf Basis der *modified Intent to Treat* (mITT)-Population. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die die Studienmedikation im Rahmen der randomisierten Behandlungsphase (Relugolix bzw. Placebo-Tablette oder E2/NETA bzw. Placebo-Kapsel) eingenommen haben (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis).

**Umgang mit fehlenden Werten:**

Für die Responder-Analyse wurden Patientinnen mit fehlenden Werten als Non-Responder gewertet.

**Darstellung im Dossier:**

In Abschnitt 4.3.1.3.1.1.7.1 sind die folgenden Analysen dargestellt:

- *Post hoc* definierte Responder-Analyse: Reduktion um mindestens 15 % (entspricht 0,45 Punkten) auf der B&B-Skala hinsichtlich der funktionellen Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen vom Ausgangswert bis zur Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung
- Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen, gemessen anhand der B&B-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite

In Abschnitt 4.3.1.3.1.1.7.2 sind die folgenden Analysen dargestellt:

- *Post hoc* definierte Responder-Analyse: Reduktion um mindestens 15 % (entspricht 0,45 Punkten) auf der B&B-Skala hinsichtlich der funktionellen Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen vom Ausgangswert bis zur Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung
- Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen, gemessen anhand der B&B-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite

In Abschnitt 4.3.1.3.1.1.7.3 sind die folgenden Analysen dargestellt:

- *Post hoc* definierte Responder-Analyse: Reduktion um mindestens 15 % (entspricht 0,45 Punkten) auf der B&B-Skala hinsichtlich der funktionellen Beeinträchtigung durch die Dyspareunie vom Ausgangswert bis zur Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung
- Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch die Dyspareunie, gemessen anhand der B&B-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur B&B-Skala in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPIRIT 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SPIRIT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung aller hier in diesem Abschnitt dargestellten Endpunkte wurde verblindet durchgeführt. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

#### 4.3.1.3.1.1.7.1 B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen

##### a. Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 77,4 % bzw. 84,0 % der Patientinnen eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der funktionellen Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung. Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 44,3 % bzw. 38,7 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,744 [1,478; 2,058],  $p < 0,0001$  bzw. 2,174 [1,813; 2,608],  $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	164 (77,4)	4,866	1,744	0,330	< 0,0001
Placebo	212	94 (44,3)	[3,108; 7,618]	[1,478; 2,058]	[0,244; 0,416]	
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	173 (84,0)	9,356	2,174	0,453	< 0,0001
Placebo	204	79 (38,7)	[5,708; 15,333]	[1,813; 2,608]	[0,371; 0,536]	
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Wert zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Die primäre Analyse dieses Endpunktes demonstriert somit über beide Studien hinweg einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

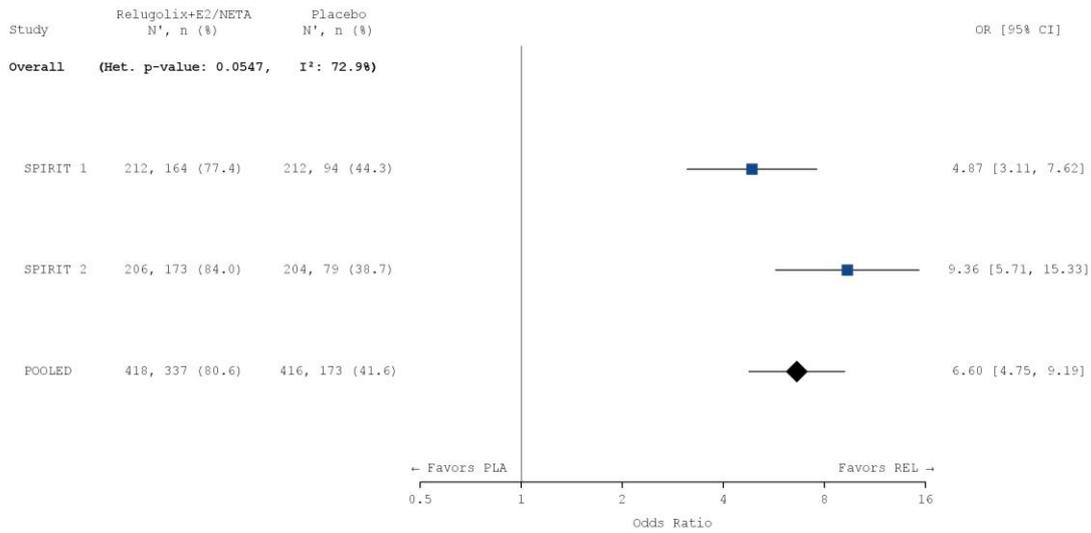
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

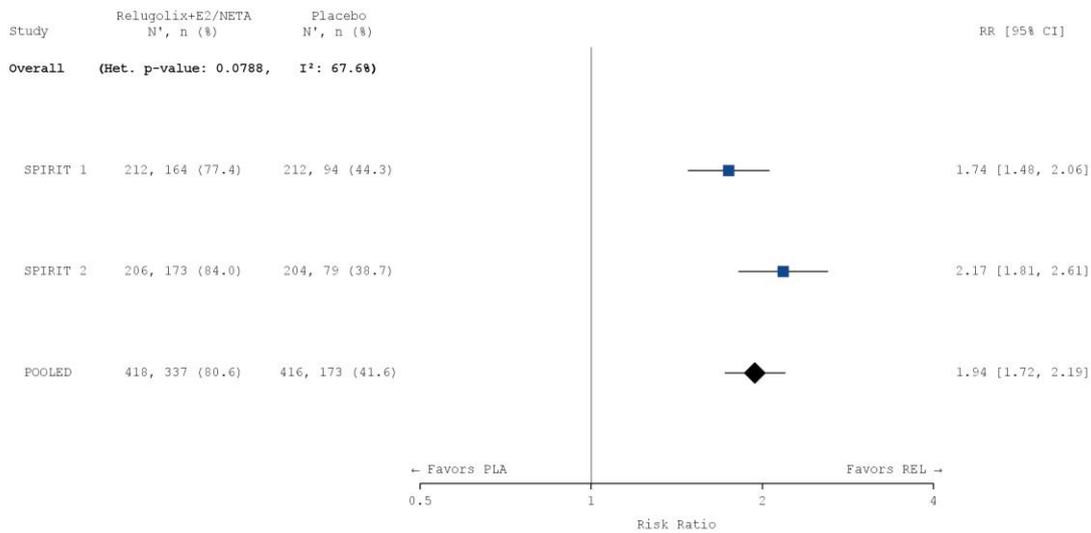
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 67,6\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für diesen Endpunkt (RR [95 % KI]: 1,940 [1,717; 2,193],  $p < 0,0001$ ). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

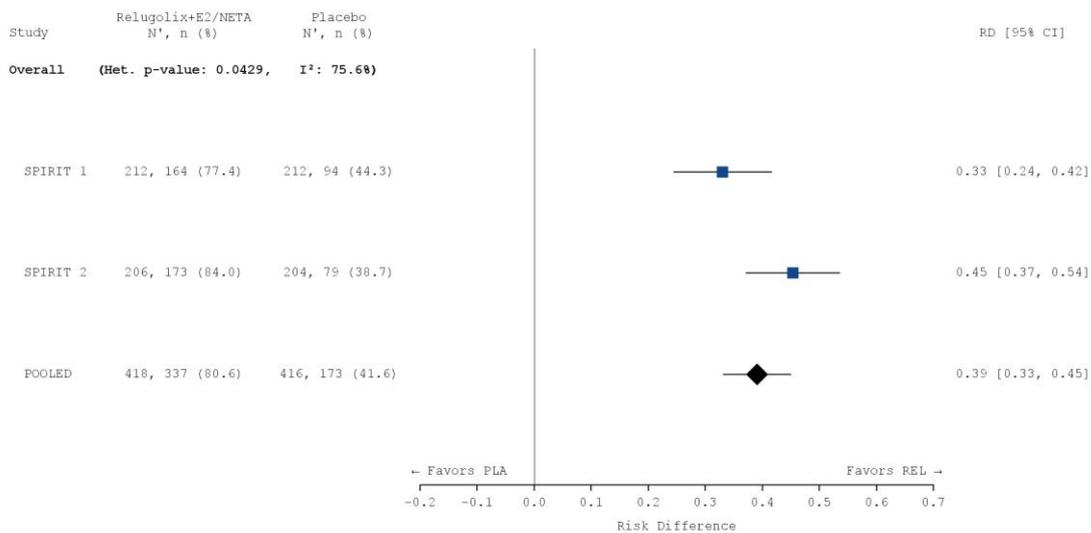
a)



b)



c)



### Abbildung 4-23: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Beckenschmerzen“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Wert zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-92: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen“

<b>Responder-Analyse: B&amp;B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup> [95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup> [95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	337 (80,6)	6,602	1,940	0,391	< 0,0001
Placebo	416	173 (41,6)	[4,746; 9,185]	[1,717; 2,193]	[0,331; 0,450]	
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Wert zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Wie auch auf Einzelstudienenebene demonstriert die Meta-Analyse dieses Endpunktes damit insgesamt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der

meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**b. B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen**

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nachfolgend ist die mittlere Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen, gemessen anhand der B&B-Skala, gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Diese beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -0,90 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -0,94 Punkte in SPIRIT 2 (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -0,27 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -0,28 Punkte in SPIRIT 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen in den Behandlungsarmen von -0,62 Punkten [-0,72; -0,52] bzw. -0,66 Punkten [-0,76; -0,55] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in SPIRIT 1 und SPIRIT 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p < 0,0001$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in SPIRIT 1 -0,96 [-1,16; -0,76] und in SPIRIT 2 -1,02 [-1,23; -0,81]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g für beide Studien vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „B&B-Skala – Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
<i>Baseline</i>						
Relugolix+E2/NETA	212	212 (100,0)	1,69 (0,562)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	212	212 (100,0)	1,67 (0,531)	NC (NC) NC (NC)		
<i>Woche 4</i>						
Relugolix+E2/NETA	212	202 (95,3)	1,35 (0,678)	202 (95,3) -0,24 (0,043)	-0,12 [-0,22; -0,01] 0,0307	-0,22 [-0,41; -0,02]
Placebo	212	205 (96,7)	1,47 (0,605)	205 (96,7) -0,13 (0,043)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>Woche 8</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	196 (92,5)	0,72 (0,810)	196 (92,5) -0,86 (0,051)	-0,63 [-0,76; -0,50] < 0,0001	-0,97 [-1,17; -0,76]
Placebo	212	198 (93,4)	1,39 (0,601)	198 (93,4) -0,23 (0,051)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	193 (91,0)	0,56 (0,735)	193 (91,0) -1,00 (0,052)	-0,74 [-0,87; -0,61] < 0,0001	-1,11 [-1,32; -0,89]
Placebo	212	189 (89,2)	1,36 (0,669)	189 (89,2) -0,26 (0,052)		
<b>Woche 16</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	187 (88,2)	0,47 (0,734)	187 (88,2) -1,08 (0,052)	-0,76 [-0,90; -0,63] < 0,0001	-1,16 [-1,39; -0,94]
Placebo	212	180 (84,9)	1,28 (0,674)	180 (84,9) -0,31 (0,052)		
<b>Woche 20</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	184 (86,8)	0,41 (0,690)	184 (86,8) -1,12 (0,052)	-0,76 [-0,90; -0,63] < 0,0001	-1,18 [-1,40; -0,96]
Placebo	212	178 (84,0)	1,23 (0,697)	178 (84,0) -0,36 (0,052)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	211 (99,5)	0,54 (0,789)	211 (99,5) -1,06 (0,053)	-0,71 [-0,84; -0,57] < 0,0001	-0,99 [-1,19; -0,79]
Placebo	212	212 (100,0)	1,24 (0,723)	212 (100,0) -0,36 (0,053)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	211 (99,5)	0,73 (0,615)	211 (99,5) -0,90 (0,041)	-0,62 [-0,72; -0,52] < 0,0001	-0,96 [-1,16; -0,76]

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Placebo	212	212 (100,0)	1,31 (0,591)	212 (100,0) -0,27 (0,040)		
<b>SPIRIT 2</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	206 (100,0)	1,72 (0,493)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	204	204 (100,0)	1,68 (0,439)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 4</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	200 (97,1)	1,33 (0,659)	200 (97,1) -0,30 (0,041)	-0,17 [-0,28; -0,07] 0,0014	-0,32 [-0,52; -0,13]
Placebo	204	200 (98,0)	1,49 (0,578)	200 (98,0) -0,13 (0,042)		
<b>Woche 8</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	190 (92,2)	0,71 (0,750)	190 (92,2) -0,88 (0,051)	-0,67 [-0,80; -0,53] < 0,0001	-1,01 [-1,22; -0,80]
Placebo	204	192 (94,1)	1,40 (0,673)	192 (94,1) -0,21 (0,051)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	186 (90,3)	0,55 (0,737)	186 (90,3) -1,05 (0,050)	-0,75 [-0,88; -0,61] < 0,0001	-1,15 [-1,37; -0,93]
Placebo	204	188 (92,2)	1,32 (0,640)	188 (92,2) -0,30 (0,051)		
<b>Woche 16</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	182 (88,3)	0,50 (0,757)	182 (88,3) -1,10 (0,052)	-0,74 [-0,88; -0,60] < 0,0001	-1,12 [-1,34; -0,90]
Placebo	204	178 (87,3)	1,26 (0,652)	178 (87,3) -0,35 (0,052)		
<b>Woche 20</b>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

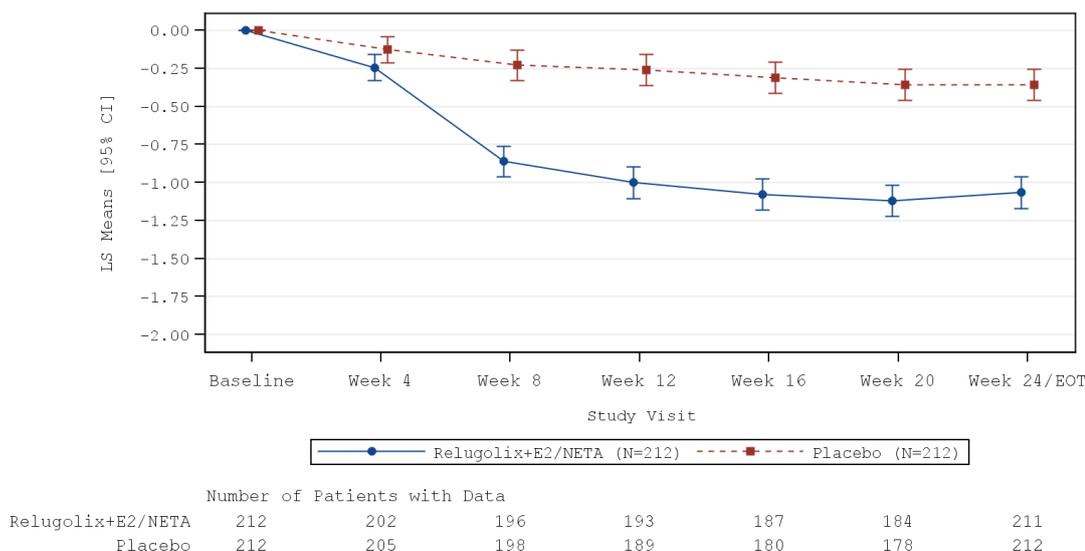
Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Relugolix+E2/NETA	206	178 (86,4)	0,46 (0,748)	178 (86,4) -1,11 (0,052)	-0,73 [-0,87; -0,60] < 0,0001	-1,11 [-1,34; -0,89]
Placebo	204	176 (86,3)	1,24 (0,687)	176 (86,3) -0,37 (0,052)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	205 (99,5)	0,43 (0,741)	205 (99,5) -1,20 (0,051)	-0,87 [-1,01; -0,74] < 0,0001	-1,27 [-1,49; -1,06]
Placebo	204	203 (99,5)	1,28 (0,713)	203 (99,5) -0,33 (0,051)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	206 (100,0)	0,71 (0,642)	206 (100,0) -0,94 (0,040)	-0,66 [-0,76; -0,55] < 0,0001	-1,02 [-1,23; -0,81]
Placebo	204	203 (99,5)	1,34 (0,540)	203 (99,5) -0,28 (0,040)		

<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet.

<sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte

<sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo.  
KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed effect Model Repeat Measurement*; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet (*Not calculated*); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

a)



b)

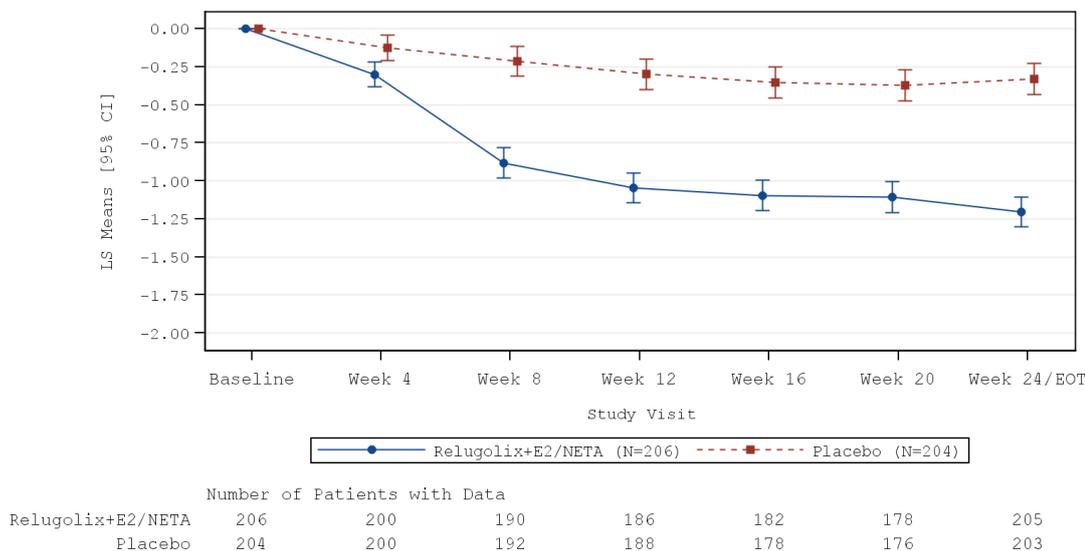


Abbildung 4-24: B&B-Skala – Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

a) SPIRIT 1, b) SPIRIT 2, CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum*

*einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

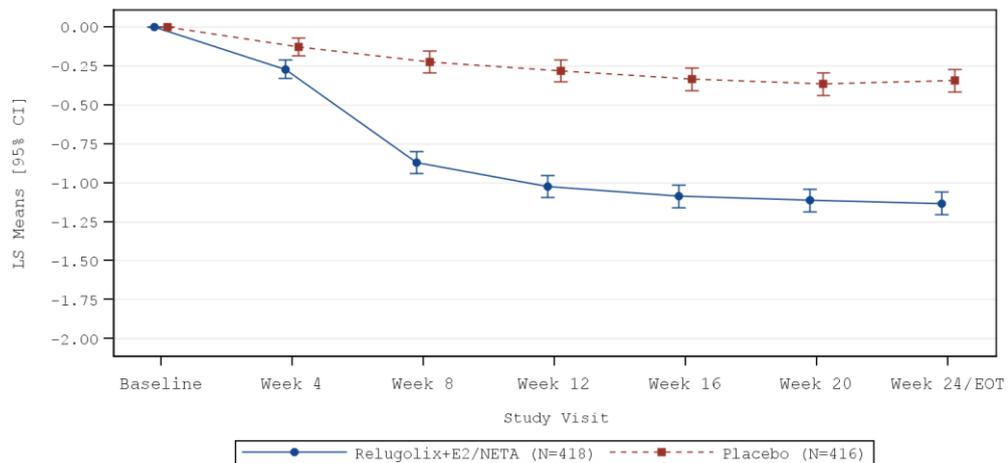
### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Die Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -0,92 Punkte (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -0,28 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen in den Behandlungsarmen von -0,64 Punkten [-0,71; -0,57] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p < 0,0001$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei -0,99 [-1,13; -0,84]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g damit vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen. Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

a)



	Number of Patients with Data						
Relugolix+E2/NETA	418	402	386	379	369	362	416
Placebo	416	405	390	377	358	354	415

b)

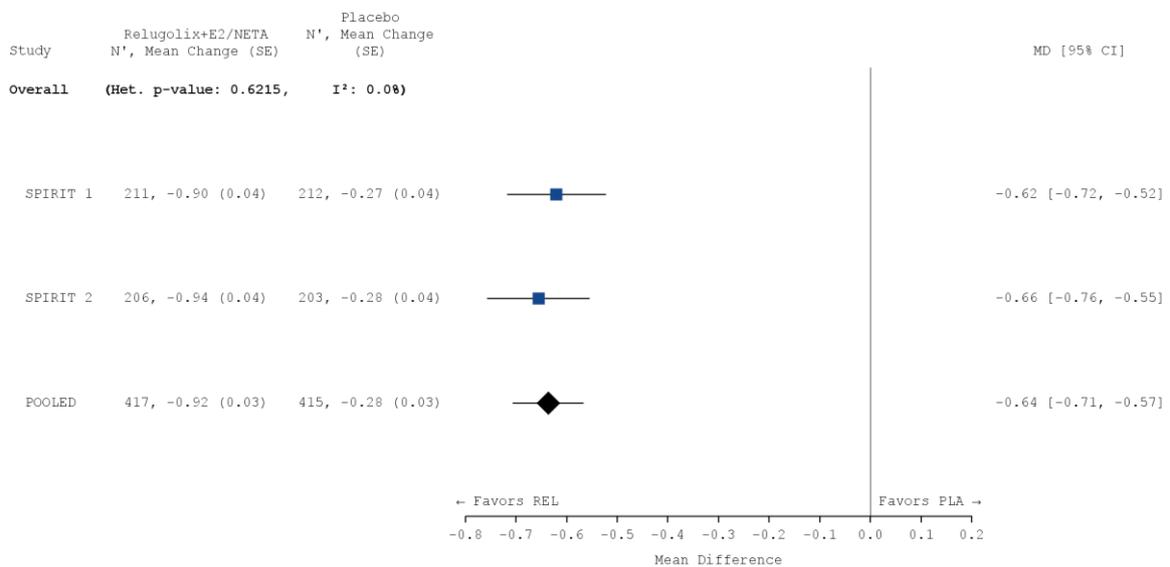


Abbildung 4-25: Meta-Analyse für den Endpunkt „B&B-Skala – Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet.

a) Liniendiagramm. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

b) Forest Plot

CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-94: Meta-Analyse für den Endpunkt „B&amp;B-Skala – Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	418 (100,0)	1,71 (0,529)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	416	416 (100,0)	1,68 (0,487)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 4</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	402 (96,2)	1,34 (0,668)	402 (96,2) -0,27 (0,030)	-0,14 [-0,22; -0,07] 0,0002	-0,27 [-0,41; -0,13]
Placebo	416	405 (97,4)	1,48 (0,591)	405 (97,4) -0,13 (0,030)		
<b>Woche 8</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	386 (92,3)	0,71 (0,780)	386 (92,3) -0,87 (0,036)	-0,65 [-0,74; -0,56] < 0,0001	-0,99 [-1,14; -0,84]
Placebo	416	390 (93,8)	1,39 (0,637)	390 (93,8) -0,22 (0,036)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	379 (90,7)	0,55 (0,735)	379 (90,7) -1,02 (0,036)	-0,74 [-0,84; -0,65] < 0,0001	-1,13 [-1,28; -0,98]
Placebo	416	377 (90,6)	1,34 (0,654)	377 (90,6) -0,28 (0,036)		
<b>Woche 16</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	369 (88,3)	0,48 (0,745)	369 (88,3) -1,09 (0,037)	-0,75 [-0,85; -0,66] < 0,0001	-1,14 [-1,30; -0,99]
Placebo	416	358 (86,1)	1,27 (0,663)	358 (86,1) -0,33 (0,037)		

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>Woche 20</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	362 (86,6)	0,43 (0,719)	362 (86,6) -1,11 (0,037)	-0,75 [-0,84; -0,65] < 0,0001	-1,15 [-1,31; -0,99]
Placebo	416	354 (85,1)	1,24 (0,691)	354 (85,1) -0,37 (0,037)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	416 (99,5)	0,49 (0,767)	416 (99,5) -1,13 (0,037)	-0,79 [-0,88; -0,69] < 0,0001	-1,12 [-1,27; -0,98]
Placebo	416	415 (99,8)	1,26 (0,718)	415 (99,8) -0,34 (0,037)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	417 (99,8)	0,72 (0,628)	417 (99,8) -0,92 (0,028)	-0,64 [-0,71; -0,57] < 0,0001	-0,99 [-1,13; -0,84]
Placebo	416	415 (99,8)	1,32 (0,566)	415 (99,8) -0,28 (0,028)		

<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet.

<sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte

<sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo.  
KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed effect Model Repeat Measurement*; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet (*Not calculated*); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.1.7.2 B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen

##### a. Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 70,3 % bzw. 67,5 % der Patientinnen eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der funktionellen Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung. Im Placebo-Arm trifft dies auf 52,8 % bzw. 56,9 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,331 [1,142; 1,550],  $p = 0,0002$  bzw. 1,180 [1,014; 1,373],  $p = 0,031$ ).

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	149 (70,3)	2,098 [1,381; 3,187]	1,331 [1,142; 1,550]	0,175 [0,085; 0,265]	0,0002
Placebo	212	112 (52,8)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	139 (67,5)	1,528 [1,014; 2,302]	1,180 [1,014; 1,373]	0,102 [0,010; 0,195]	0,0311
Placebo	204	116 (56,9)				
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Wert zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Die primäre Analyse dieses Endpunktes demonstriert somit über beide Studien hinweg einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

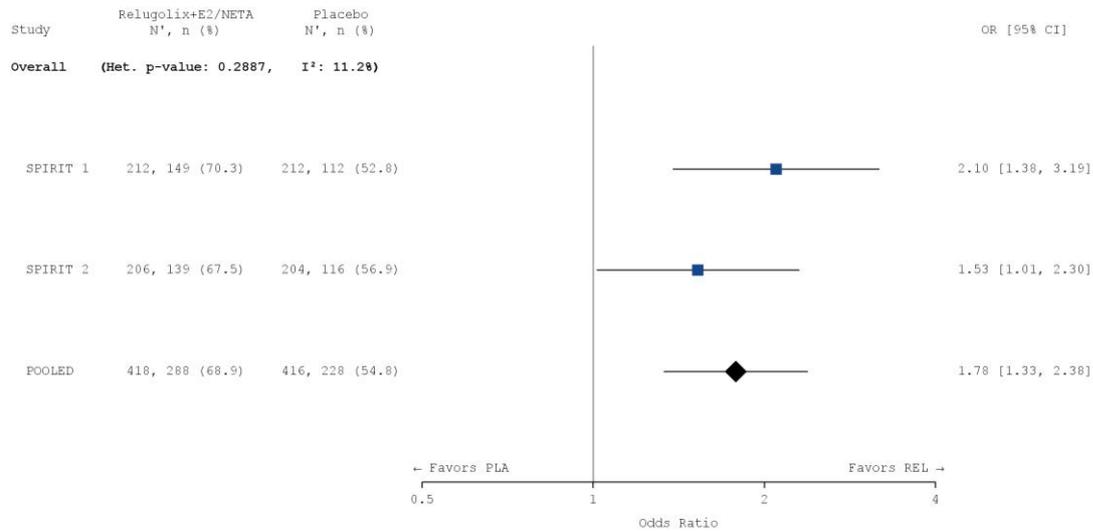
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

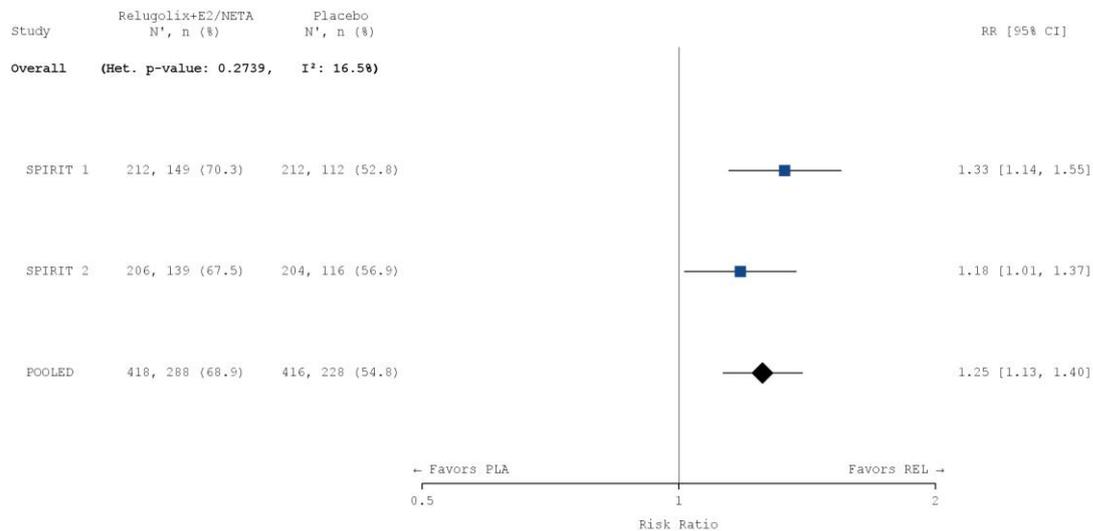
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 16,5 \%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für diesen Endpunkt (RR [95 % KI]: 1,254 [1,126; 1,396],  $p < 0,0001$ ). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

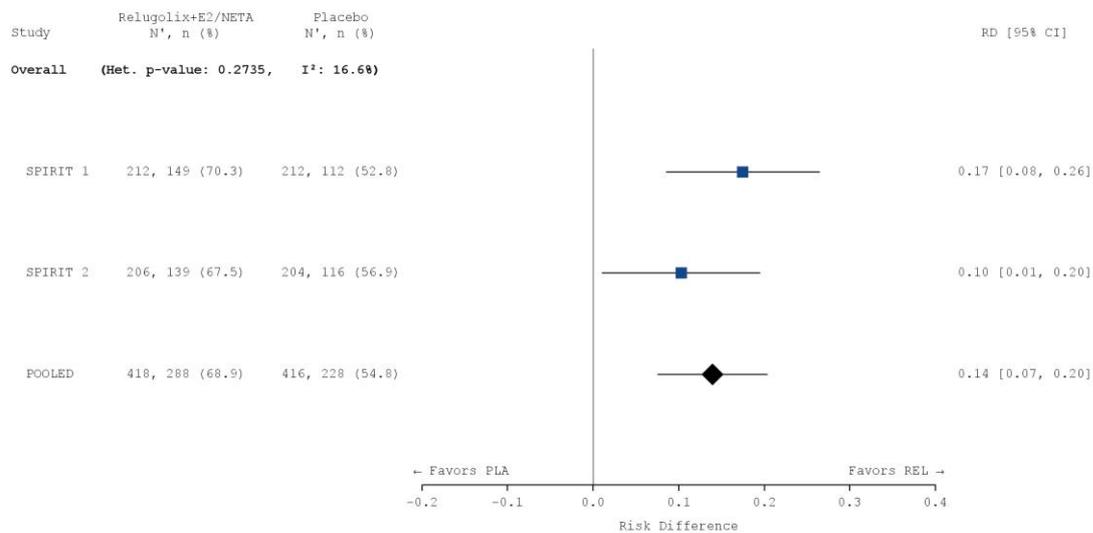
a)



b)



c)



### Abbildung 4-26: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Wert zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-96: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen“

<b>Responder-Analyse: B&amp;B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup> [95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup> [95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	288 (68,9)	1,780	1,254	0,139	< 0,0001
Placebo	416	228 (54,8)	[1,330; 2,382]	[1,126; 1,396]	[0,075; 0,204]	
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Wert zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Wie auch auf Einzelstudienbene demonstriert die Meta-Analyse dieses Endpunktes damit insgesamt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der

meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

### b. B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nachfolgend ist die mittlere Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen, gemessen anhand der B&B-Skala, gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Diese beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -0,60 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -0,61 Punkte in SPIRIT 2 (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -0,45 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -0,48 Punkte in SPIRIT 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen in den Behandlungsarmen von -0,15 Punkten [-0,26; -0,04] bzw. -0,13 Punkten [-0,24; -0,02] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in SPIRIT 1 und SPIRIT 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p = 0,0072$  bzw.  $p = 0,0199$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in SPIRIT 1 -0,24 [-0,43; -0,05] und in SPIRIT 2 -0,21 [-0,41; -0,02].

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „B&B-Skala – Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	212 (100,0)	1,75 (0,570)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	212	212 (100,0)	1,67 (0,520)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 4</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	202 (95,3)	1,44 (0,617)	202 (95,3) -0,25 (0,037)	-0,08 [-0,17; 0,00] 0,0542	-0,19 [-0,39; 0,00]
Placebo	212	205 (96,7)	1,47 (0,580)	205 (96,7) -0,16 (0,037)		

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>Woche 8</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	196 (92,5)	1,22 (0,702)	196 (92,5) -0,44 (0,045)	-0,08 [-0,20; 0,03] 0,1516	-0,14 [-0,34; 0,05]
Placebo	212	198 (93,4)	1,29 (0,601)	198 (93,4) -0,36 (0,045)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	193 (91,0)	1,02 (0,733)	193 (91,0) -0,63 (0,050)	-0,19 [-0,31; -0,06] 0,0046	-0,29 [-0,49; -0,08]
Placebo	212	189 (89,2)	1,19 (0,671)	189 (89,2) -0,45 (0,050)		
<b>Woche 16</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	187 (88,2)	0,95 (0,744)	187 (88,2) -0,70 (0,051)	-0,17 [-0,30; -0,03] 0,0142	-0,25 [-0,45; -0,04]
Placebo	212	180 (84,9)	1,06 (0,641)	180 (84,9) -0,53 (0,052)		
<b>Woche 20</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	184 (86,8)	0,88 (0,740)	184 (86,8) -0,74 (0,053)	-0,15 [-0,28; -0,01] 0,0359	-0,21 [-0,42; -0,01]
Placebo	212	178 (84,0)	0,98 (0,659)	178 (84,0) -0,60 (0,053)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	211 (99,5)	0,87 (0,773)	211 (99,5) -0,82 (0,053)	-0,24 [-0,38; -0,10] 0,0007	-0,33 [-0,53; -0,14]
Placebo	212	212 (100,0)	1,05 (0,709)	212 (100,0) -0,58 (0,053)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	211 (99,5)	1,10 (0,679)	211 (99,5) -0,60 (0,044)	-0,15 [-0,26; -0,04] 0,0072	-0,24 [-0,43; -0,05]

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Placebo	212	212 (100,0)	1,19 (0,596)	212 (100,0) -0,45 (0,044)		
<b>SPIRIT 2</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	206 (100,0)	1,70 (0,501)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	204	204 (100,0)	1,62 (0,488)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 4</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	200 (97,1)	1,29 (0,681)	200 (97,1) -0,35 (0,039)	-0,07 [-0,17; 0,02] 0,1390	-0,15 [-0,35; 0,05]
Placebo	204	200 (98,0)	1,31 (0,588)	200 (98,0) -0,28 (0,039)		
<b>Woche 8</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	190 (92,2)	1,12 (0,696)	190 (92,2) -0,48 (0,045)	-0,08 [-0,20; 0,03] 0,1518	-0,15 [-0,35; 0,05]
Placebo	204	192 (94,1)	1,18 (0,631)	192 (94,1) -0,39 (0,045)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	186 (90,3)	0,97 (0,715)	186 (90,3) -0,62 (0,047)	-0,14 [-0,26; -0,01] 0,0298	-0,22 [-0,43; -0,02]
Placebo	204	188 (92,2)	1,09 (0,645)	188 (92,2) -0,49 (0,048)		
<b>Woche 16</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	182 (88,3)	0,88 (0,690)	182 (88,3) -0,71 (0,048)	-0,13 [-0,25; 0,00] 0,0429	-0,21 [-0,42; 0,00]
Placebo	204	178 (87,3)	0,98 (0,662)	178 (87,3) -0,58 (0,048)		
<b>Woche 20</b>						

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Relugolix+E2/NETA	206	178 (86,4)	0,81 (0,695)	178 (86,4) -0,75 (0,049)	-0,18 [-0,31; -0,05] 0,0070	-0,28 [-0,49; -0,07]
Placebo	204	176 (86,3)	0,98 (0,675)	176 (86,3) -0,57 (0,050)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	205 (99,5)	0,88 (0,784)	205 (99,5) -0,77 (0,051)	-0,17 [-0,31; -0,04] 0,0124	-0,25 [-0,44; -0,05]
Placebo	204	203 (99,5)	0,99 (0,714)	203 (99,5) -0,60 (0,051)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	206 (100,0)	1,04 (0,689)	206 (100,0) -0,61 (0,042)	-0,13 [-0,24; -0,02] 0,0199	-0,21 [-0,41; -0,02]
Placebo	204	203 (99,5)	1,11 (0,606)	203 (99,5) -0,48 (0,043)		

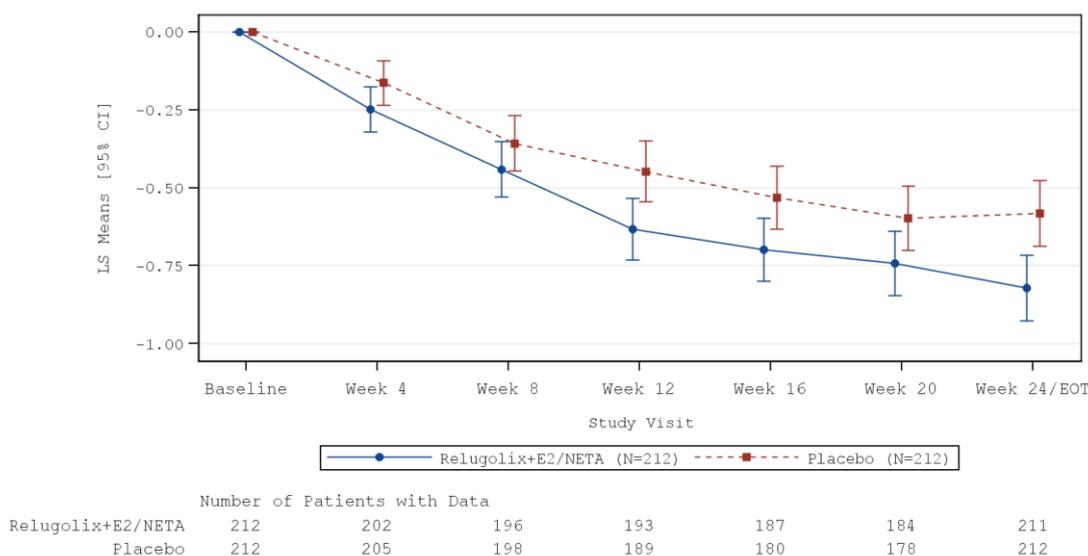
<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet.

<sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte

<sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed effect Model Repeat Measurement*; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet (*Not calculated*); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

a)



b)

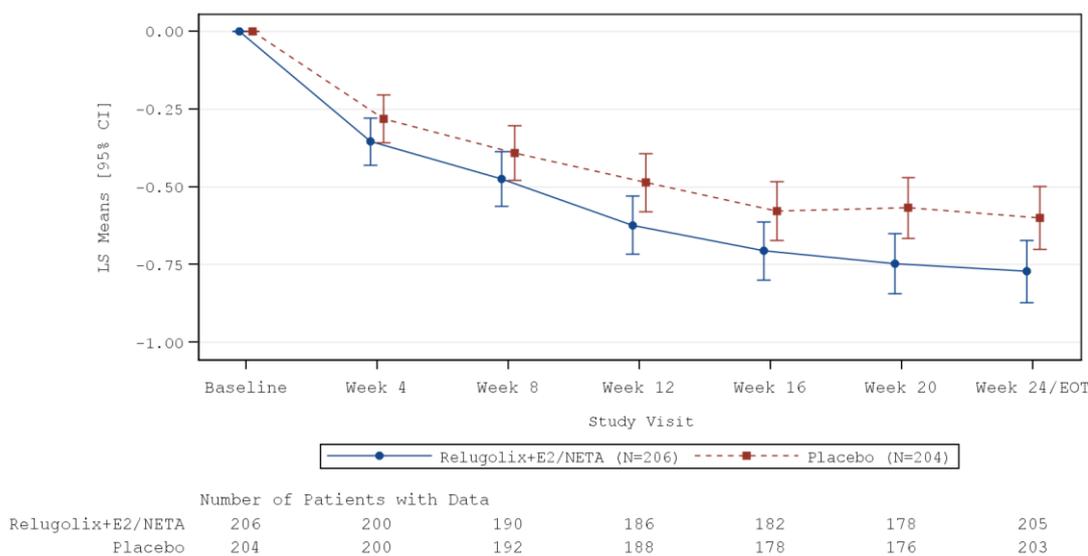


Abbildung 4-27: B&B-Skala – Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

a) SPIRIT 1, b) SPIRIT 2, CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum*

*einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

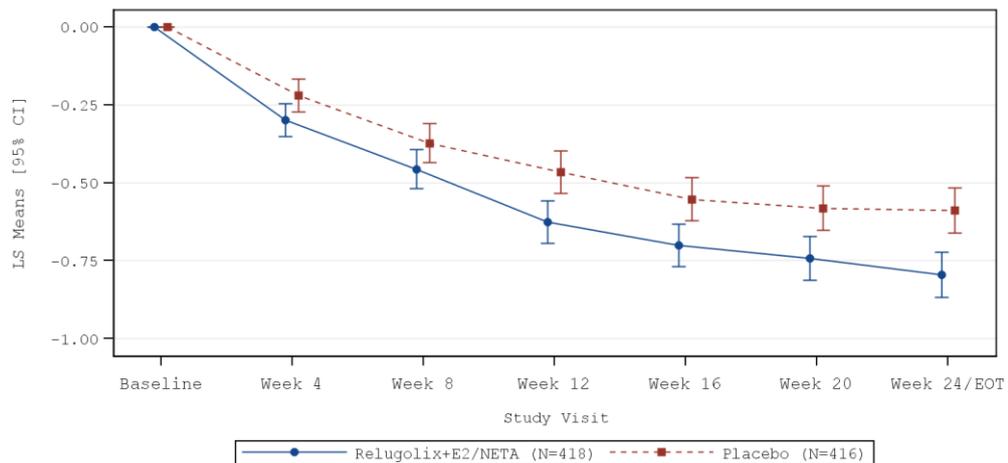
### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Die mittlere Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -0,60 Punkte (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo -0,46 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen in den Behandlungsarmen von -0,14 Punkten [-0,22; -0,66] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p = 0,0004$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei -0,23 [-0,36; -0,09]. Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

a)



	Number of Patients with Data						
Relugolix+E2/NETA	418	402	386	379	369	362	416
Placebo	416	405	390	377	358	354	415

b)

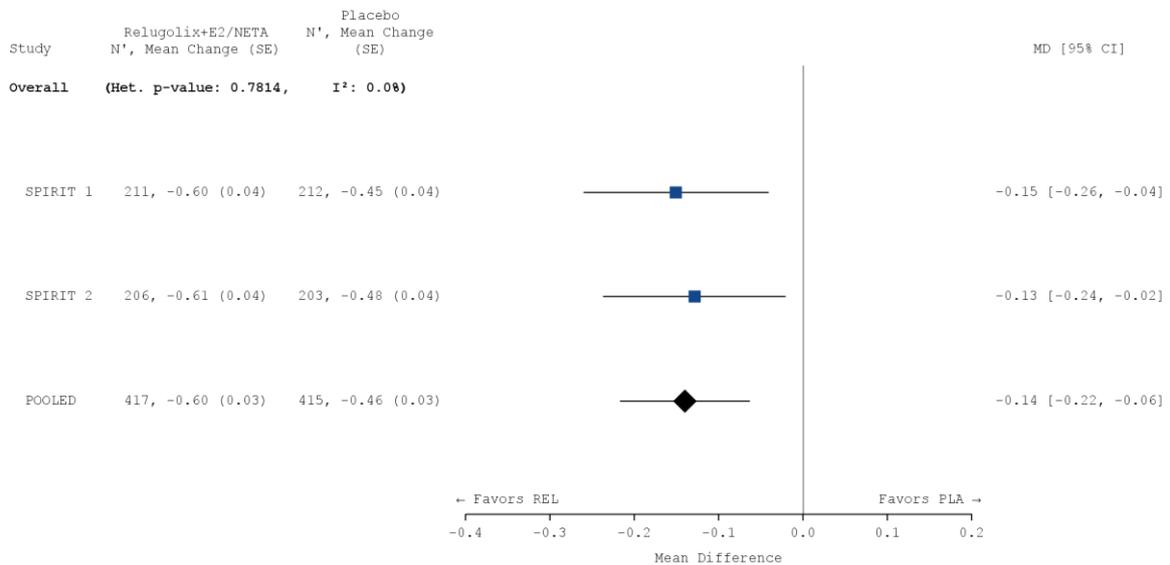


Abbildung 4-28: Meta-Analyse für den Endpunkt „B&B-Skala – Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet.

a) Liniendiagramm. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

b) Forest Plot

CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „B&amp;B-Skala – Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	418 (100,0)	1,73 (0,537)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	416	416 (100,0)	1,65 (0,504)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 4</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	402 (96,2)	1,37 (0,654)	402 (96,2) -0,30 (0,027)	-0,08 [-0,14; -0,01] 0,0161	-0,17 [-0,31; -0,03]
Placebo	416	405 (97,4)	1,39 (0,589)	405 (97,4) -0,22 (0,027)		
<b>Woche 8</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	386 (92,3)	1,17 (0,700)	386 (92,3) -0,46 (0,032)	-0,08 [-0,16; 0,00] 0,0422	-0,15 [-0,29; 0,00]
Placebo	416	390 (93,8)	1,24 (0,618)	390 (93,8) -0,37 (0,032)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	379 (90,7)	0,99 (0,723)	379 (90,7) -0,63 (0,034)	-0,16 [-0,25; -0,07] 0,0004	-0,26 [-0,40; -0,11]
Placebo	416	377 (90,6)	1,14 (0,659)	377 (90,6) -0,47 (0,035)		
<b>Woche 16</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	369 (88,3)	0,92 (0,718)	369 (88,3) -0,70 (0,035)	-0,15 [-0,24; -0,06] 0,0015	-0,23 [-0,38; -0,08]
Placebo	416	358 (86,1)	1,02 (0,651)	358 (86,1) -0,55 (0,035)		

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>Woche 20</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	362 (86,6)	0,85 (0,718)	362 (86,6) -0,74 (0,036)	-0,16 [-0,26; -0,07] 0,0008	-0,25 [-0,39; -0,10]
Placebo	416	354 (85,1)	0,98 (0,666)	354 (85,1) -0,58 (0,036)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	416 (99,5)	0,88 (0,778)	416 (99,5) -0,80 (0,037)	-0,21 [-0,30; -0,11] < 0,0001	-0,29 [-0,43; -0,16]
Placebo	416	415 (99,8)	1,02 (0,711)	415 (99,8) -0,59 (0,037)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	417 (99,8)	1,07 (0,684)	417 (99,8) -0,60 (0,030)	-0,14 [-0,22; -0,06] 0,0004	-0,23 [-0,36; -0,09]
Placebo	416	415 (99,8)	1,15 (0,601)	415 (99,8) -0,46 (0,031)		
<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet. <sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte <sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, <i>Treatment-by-Visit Interaction</i> , Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo. KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet ( <i>Not calculated</i> ); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.						

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.1.7.3 B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie

##### a. Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 49,1 % bzw. 46,1 % der Patientinnen eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der funktionellen Beeinträchtigung durch Dyspareunie zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung. Im Placebo-Arm trifft dies auf 38,7 % bzw. 39,7 % der Patientinnen zu. In SPIRIT 1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,270 [1,023; 1,578],  $p = 0,0297$ ).

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	104 (49,1)	1,403	1,270	0,104	0,0297
Placebo	212	82 (38,7)	[0,923;2,133]	[1,023; 1,578]	[0,011; 0,198]	
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	95 (46,1)	1,210	1,165	0,066	0,1806
Placebo	204	81 (39,7)	[0,789;1,854]	[0,931; 1,457]	[-0,030; 0,162]	
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Wert zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

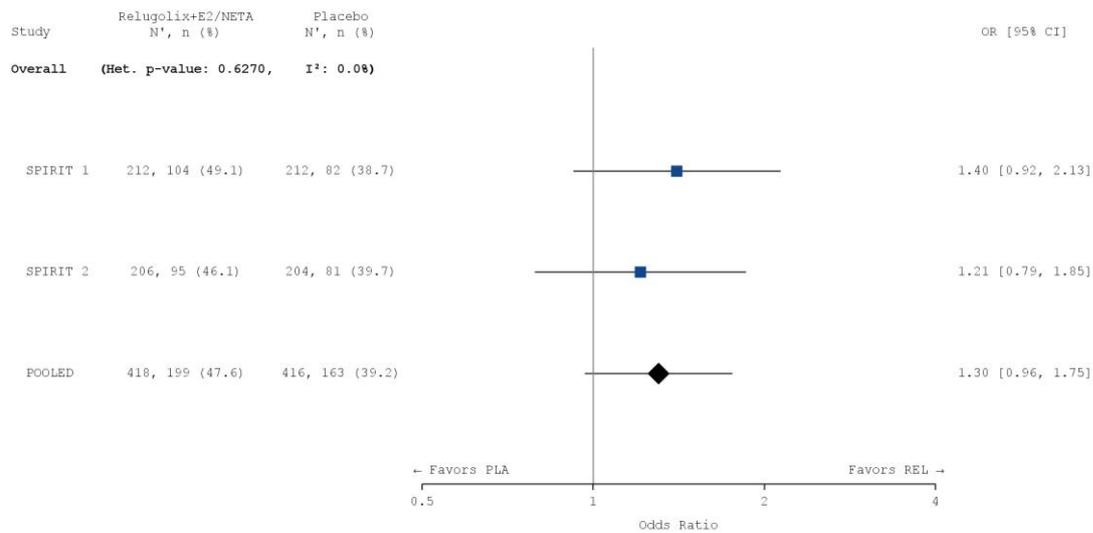
*durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

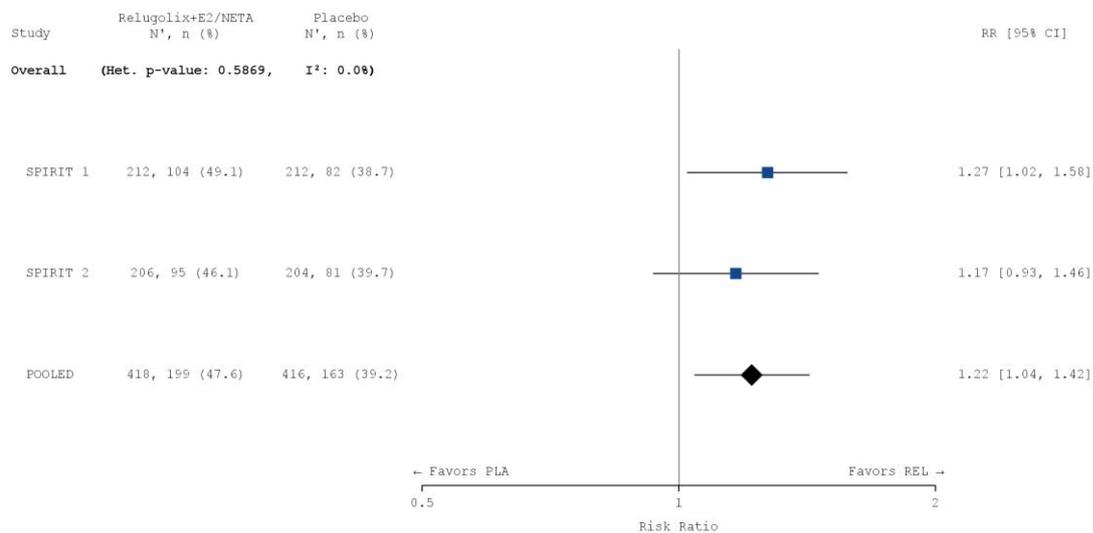
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für diesen Endpunkt (RR [95 % KI]: 1,218 [1,042; 1,423],  $p = 0,0128$ ).

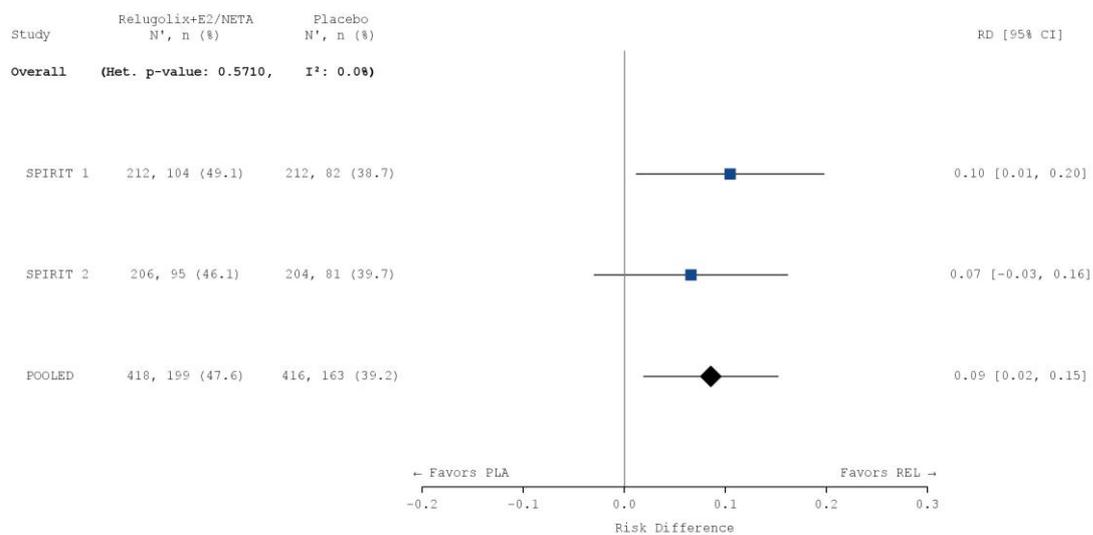
a)



b)



c)



### Abbildung 4-29: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Wert zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-100: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie“

B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch die Dyspareunie						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	199 (47,6)	1,301	1,218	0,085	0,0128
Placebo	416	163 (39,2)	[0,965; 1,754]	[1,042; 1,423]	[0,018; 0,152]	
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Wert zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Zusammenfassend demonstriert die Meta-Analyse dieses Endpunktes einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der

meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**b. B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch die Dyspareunie**

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nachfolgend ist die mittlere Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch Dyspareunie, gemessen anhand der B&B-Skala, gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Diese beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -0,49 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -0,54 Punkte in SPIRIT 2 (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch Dyspareunie gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo -0,39 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -0,45 Punkte in SPIRIT 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch Dyspareunie in den Behandlungsarmen von -0,09 Punkten [-0,22; 0,04] bzw. -0,09 Punkten [-0,22; 0,04] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in SPIRIT 1 und SPIRIT 2.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „B&B-Skala – Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch Dyspareunie gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
<i>Baseline</i>						
Relugolix+E2/NETA	212	193 (91,0)	1,76 (0,817)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	212	187 (88,2)	1,60 (0,755)	NC (NC) NC (NC)		
<i>Woche 4</i>						
Relugolix+E2/NETA	212	171 (80,7)	1,46 (0,877)	167 (78,8) -0,17 (0,053)	0,02 [-0,11; 0,14] 0,7862	0,03 [-0,18; 0,24]
Placebo	212	172 (81,1)	1,37 (0,813)	168 (79,2) -0,18 (0,053)		
<i>Woche 8</i>						
Relugolix+E2/NETA	212	166 (78,3)	1,28 (0,911)	158 (74,5) -0,34 (0,061)	-0,03 [-0,18; 0,13] 0,7349	-0,04 [-0,26; 0,18]
Placebo	212	164 (77,4)	1,24 (0,865)	159 (75,0) -0,32 (0,062)		

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	161 (75,9)	1,14 (0,920)	154 (72,6) -0,50 (0,063)	-0,12 [-0,28; 0,04] 0,1452	-0,16 [-0,38; 0,07]
Placebo	212	159 (75,0)	1,21 (0,838)	150 (70,8) -0,38 (0,064)		
<b>Woche 16</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	157 (74,1)	1,05 (0,944)	149 (70,3) -0,58 (0,065)	-0,15 [-0,32; 0,02] 0,0837	-0,19 [-0,42; 0,04]
Placebo	212	147 (69,3)	1,09 (0,870)	140 (66,0) -0,43 (0,067)		
<b>Woche 20</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	151 (71,2)	0,98 (0,912)	144 (67,9) -0,63 (0,064)	-0,10 [-0,26; 0,07] 0,2502	-0,13 [-0,36; 0,11]
Placebo	212	144 (67,9)	0,97 (0,832)	139 (65,6) -0,53 (0,066)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	166 (78,3)	0,95 (0,919)	162 (76,4) -0,69 (0,063)	-0,18 [-0,34; -0,01] 0,0334	-0,23 [-0,45; -0,01]
Placebo	212	166 (78,3)	1,01 (0,816)	159 (75,0) -0,52 (0,065)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	200 (94,3)	1,15 (0,841)	187 (88,2) -0,49 (0,054)	-0,09 [-0,22; 0,04] 0,1758	-0,13 [-0,33; 0,08]
Placebo	212	195 (92,0)	1,14 (0,750)	181 (85,4) -0,39 (0,056)		
<b>SPIRIT 2</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	188 (91,3)	1,64 (0,759)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]

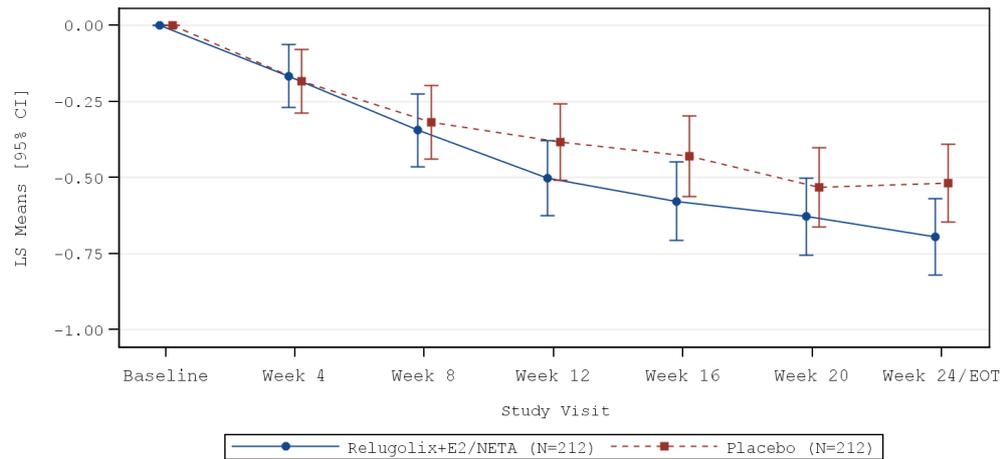
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Placebo	204	179 (87,7)	1,57 (0,735)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 4</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	170 (82,5)	1,27 (0,811)	169 (82,0) -0,33 (0,053)	-0,06 [-0,20; 0,08] 0,3747	-0,10 [-0,31; 0,12]
Placebo	204	168 (82,4)	1,28 (0,807)	164 (80,4) -0,27 (0,055)		
<b>Woche 8</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	159 (77,2)	1,12 (0,828)	157 (76,2) -0,45 (0,056)	-0,08 [-0,22; 0,07] 0,3015	-0,12 [-0,34; 0,11]
Placebo	204	161 (78,9)	1,12 (0,848)	156 (76,5) -0,38 (0,058)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	159 (77,2)	1,00 (0,827)	155 (75,2) -0,54 (0,059)	-0,07 [-0,22; 0,08] 0,3743	-0,10 [-0,32; 0,12]
Placebo	204	156 (76,5)	1,03 (0,844)	151 (74,0) -0,47 (0,060)		
<b>Woche 16</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	157 (76,2)	0,94 (0,792)	154 (74,8) -0,60 (0,059)	-0,09 [-0,25; 0,07] 0,2572	-0,13 [-0,36; 0,10]
Placebo	204	136 (66,7)	1,00 (0,836)	131 (64,2) -0,51 (0,062)		
<b>Woche 20</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	151 (73,3)	0,88 (0,804)	147 (71,4) -0,65 (0,059)	-0,13 [-0,28; 0,03] 0,1110	-0,18 [-0,42; 0,05]
Placebo	204	137 (67,2)	0,96 (0,845)	133 (65,2) -0,52 (0,062)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

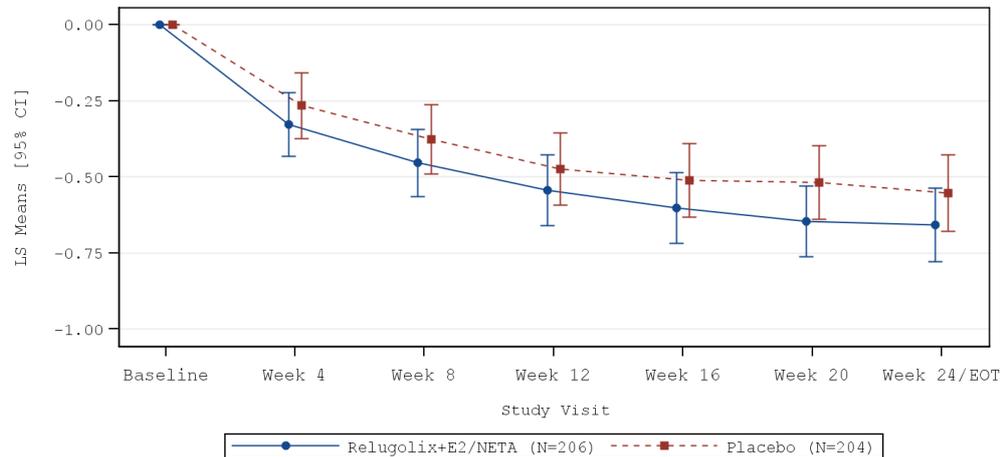
Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Relugolix+E2/NETA	206	165 (80,1)	0,92 (0,836)	163 (79,1) -0,66 (0,061)	-0,10 [-0,27; 0,06] 0,2094	-0,14 [-0,36; 0,08]
Placebo	204	157 (77,0)	0,98 (0,886)	150 (73,5) -0,55 (0,064)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	187 (90,8)	1,07 (0,774)	181 (87,9) -0,54 (0,051)	-0,09 [-0,22; 0,04] 0,1850	-0,13 [-0,34; 0,08]
Placebo	204	185 (90,7)	1,07 (0,764)	174 (85,3) -0,45 (0,053)		
<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet. <sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte <sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, <i>Treatment-by-Visit Interaction</i> , Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo. KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet ( <i>Not calculated</i> ); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.						

a)



Number of Patients with Data	
Relugolix+E2/NETA	193 167 158 154 149 144 162
Placebo	187 168 159 150 140 139 159

b)



Number of Patients with Data	
Relugolix+E2/NETA	188 169 157 155 154 147 163
Placebo	179 164 156 151 131 133 150

Abbildung 4-30: B&B-Skala – Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch Dyspareunie gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

a) SPIRIT 1, b) SPIRIT 2, CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum*

*einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

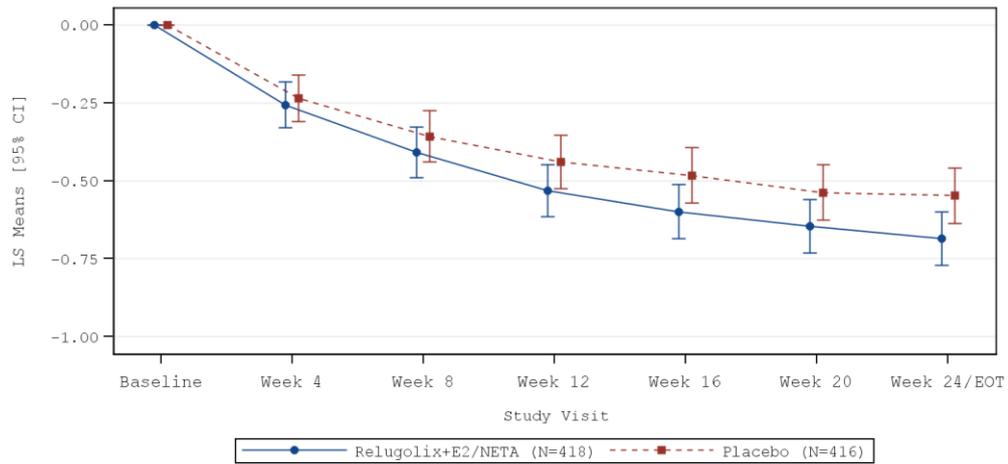
### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Die mittlere Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch Dyspareunie beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -0,52 Punkte (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch Dyspareunie gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo -0,43 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch Dyspareunie in den Behandlungsarmen von -0,09 Punkten  $[-0,18; 0,00]$  zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

a)



	Number of Patients with Data						
Relugolix+E2/NETA	381	336	315	309	303	291	325
Placebo	366	332	315	301	271	272	309

b)

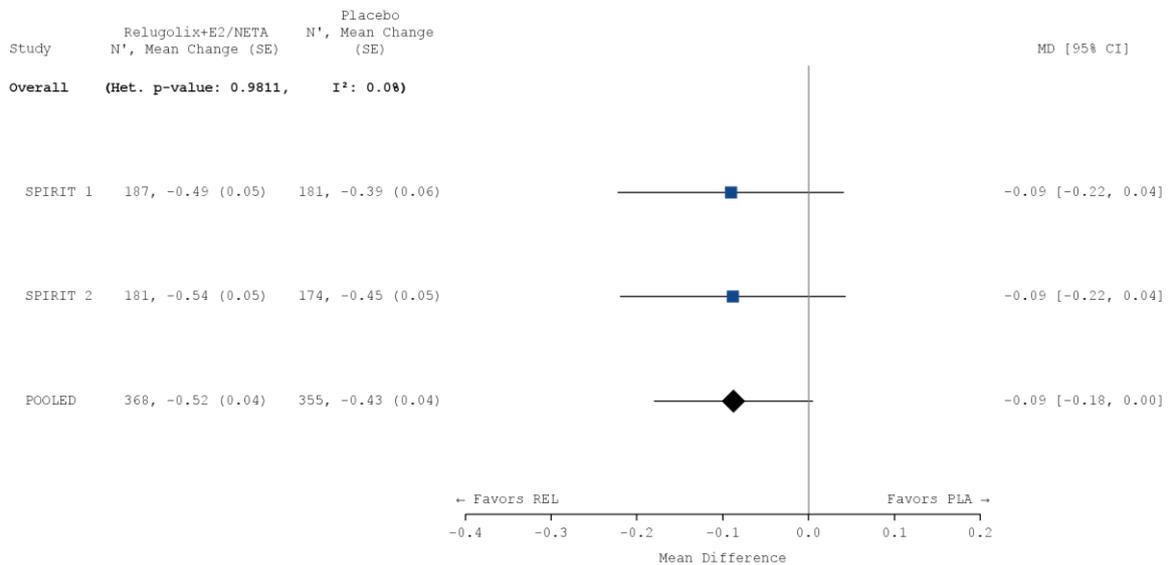


Abbildung 4-31: Meta-Analyse für den Endpunkt „B&B-Skala – Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch Dyspareunie gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet.

a) Liniendiagramm. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

b) Forest Plot

CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „B&amp;B-Skala – Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung durch Dyspareunie gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	381 (91,1)	1,70 (0,790)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	416	366 (88,0)	1,58 (0,744)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 4</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	341 (81,6)	1,37 (0,850)	336 (80,4) -0,26 (0,037)	-0,02 [-0,11; 0,07] 0,6446	-0,04 [-0,19; 0,12]
Placebo	416	340 (81,7)	1,33 (0,810)	332 (79,8) -0,23 (0,038)		
<b>Woche 8</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	325 (77,8)	1,20 (0,874)	315 (75,4) -0,41 (0,041)	-0,05 [-0,16; 0,05] 0,3383	-0,08 [-0,23; 0,08]
Placebo	416	325 (78,1)	1,18 (0,857)	315 (75,7) -0,36 (0,042)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	320 (76,6)	1,07 (0,877)	309 (73,9) -0,53 (0,043)	-0,09 [-0,20; 0,02] 0,1018	-0,13 [-0,29; 0,03]
Placebo	416	315 (75,7)	1,12 (0,845)	301 (72,4) -0,44 (0,044)		
<b>Woche 16</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	314 (75,1)	0,99 (0,872)	303 (72,5) -0,60 (0,044)	-0,12 [-0,23; 0,00] 0,0468	-0,16 [-0,32; 0,01]
Placebo	416	283 (68,0)	1,05 (0,853)	271 (65,1) -0,48 (0,046)		

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>Woche 20</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	302 (72,2)	0,93 (0,860)	291 (69,6) -0,65 (0,044)	-0,11 [-0,22; 0,00] 0,0597	-0,15 [-0,31; 0,02]
Placebo	416	281 (67,5)	0,97 (0,837)	272 (65,4) -0,54 (0,045)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	331 (79,2)	0,94 (0,878)	325 (77,8) -0,69 (0,044)	-0,14 [-0,25; -0,02] 0,0188	-0,18 [-0,34; -0,02]
Placebo	416	323 (77,6)	0,99 (0,850)	309 (74,3) -0,55 (0,045)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	387 (92,6)	1,11 (0,809)	368 (88,0) -0,52 (0,037)	-0,09 [-0,18; 0,00] 0,0629	-0,12 [-0,27; 0,02]
Placebo	416	380 (91,3)	1,11 (0,756)	355 (85,3) -0,43 (0,038)		
<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet. <sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte <sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, <i>Treatment-by-Visit Interaction</i> , Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo. KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet ( <i>Not calculated</i> ); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.						

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**4.3.1.3.1.1.8 EQ-5D-5L VAS**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-103: Operationalisierung der Endpunkte zum EQ-5D-5L VAS-Score

Studie	Operationalisierung
<b>SPIRIT 1</b> <b>SPIRIT 2</b>	<p><b>Definition:</b> Der allgemeine Gesundheitszustand wurde in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 mittels der im EQ-5D-5L-Fragebogen enthaltenen Visuellen Analogskala (VAS) erhoben. Die VAS stellt eine senkrechte Skala dar, auf der die Patientinnen ihren Gesundheitszustand beurteilen. Ein Score von 0 entspricht dabei dem schlechtesten Gesundheitszustand, ein Wert von 100 dagegen dem bestmöglichen Gesundheitszustand. Die Patientinnen füllten den Fragebogen im Rahmen der Visite zu Woche 0 sowie zu Woche 24 aus.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkt:</b> In den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wurde der EQ-VAS-Score während der Visite zu Woche 0 sowie während der Visite zu Woche 24 erhoben.</p> <p><b>Analysepopulation:</b> Die Analyse erfolgte auf Basis der <i>modified Intent to Treat</i> (mITT)-Population. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die die Studienmedikation im Rahmen der randomisierten Behandlungsphase (Relugolix bzw. Placebo-Tablette oder E2/NETA bzw. Placebo-Kapsel) eingenommen haben (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis).</p> <p><b>Umgang mit fehlenden Werten:</b> Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.</p> <p><b>Darstellung im Dossier:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Post hoc</i> definierte Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von <math>\geq 15</math> Punkten des EQ-VAS-Scores (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.8.2)</li> <li>• Veränderung des EQ-VAS-Scores zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.8.2)</li> </ul>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zum EQ-VAS-Score in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPIRIT 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SPIRIT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung der Endpunkte zum EQ-VAS-Score wurde verblindet durchgeführt. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde im Rahmen der durchgeführten Analyse umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

**4.3.1.3.1.1.8.1 Responder-Analyse: EQ-VAS-Score**

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: EQ-VAS-Score“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, erreichten in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 52,4 % bzw. 50,0 % der Patientinnen eine Zunahme um  $\geq 15$  Punkte des EQ-VAS-Scores. Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 35,8 % bzw. 38,2 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,459 [1,171; 1,817],  $p = 0,0006$  bzw. 1,302 [1,045; 1,623],  $p = 0,0180$ ).

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Analyse: EQ-VAS-Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Responder-Analyse: EQ-VAS-Score						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	111 (52,4)	1,995	1,459	0,165	0,0006
Placebo	212	76 (35,8)	[1,345; 2,960]	[1,171; 1,817]	[0,072; 0,258]	
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	103 (50,0)	1,620	1,302	0,116	0,0180
Placebo	204	78 (38,2)	[1,092; 2,404]	[1,045; 1,623]	[0,021; 0,212]	
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Die primäre Analyse dieses Endpunktes demonstriert somit über beide Studien hinweg einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

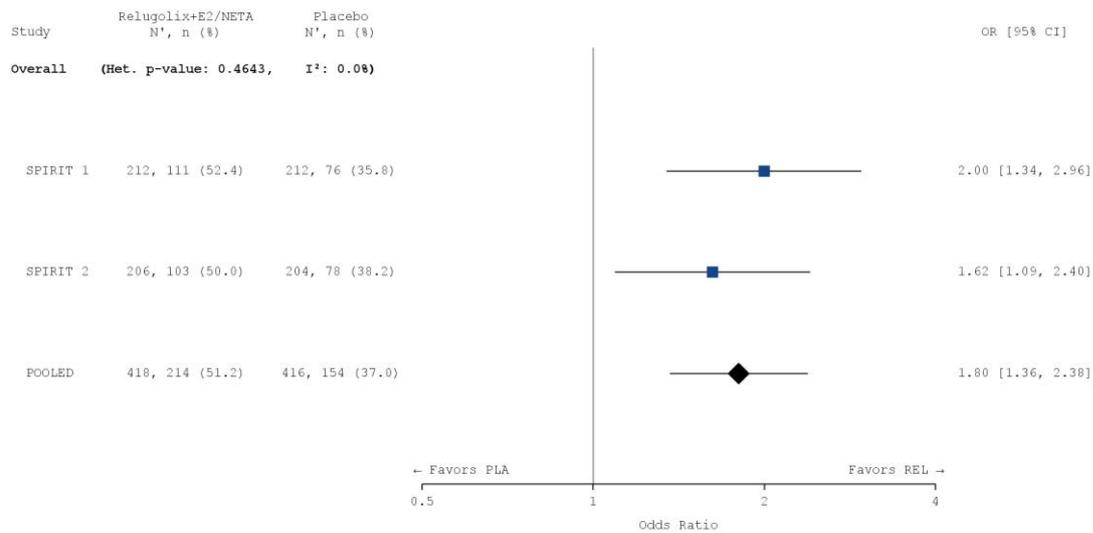
*durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

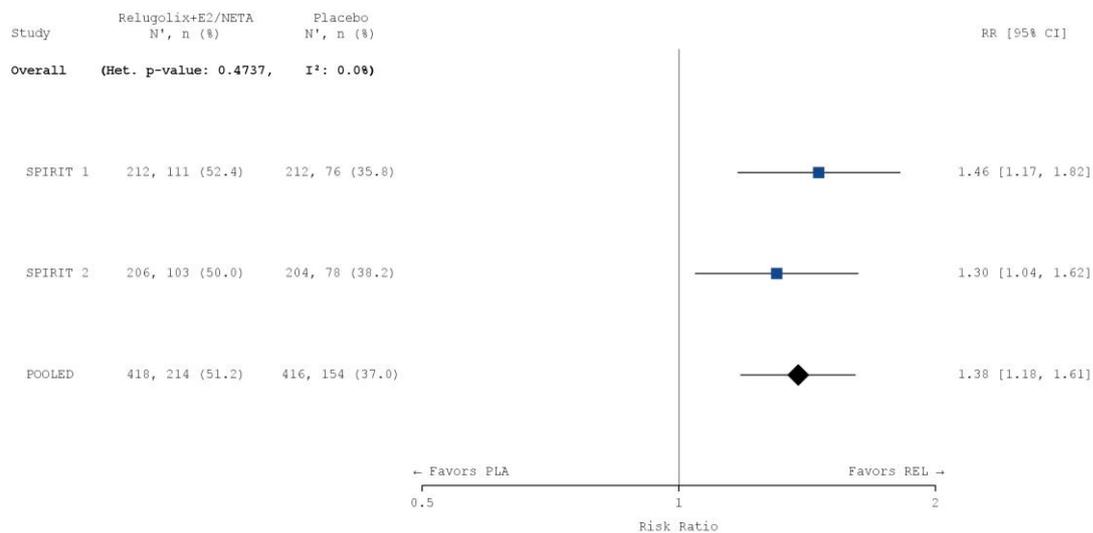
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für diesen Endpunkt (RR [95 % KI]: 1,379 [1,181; 1,611],  $p < 0,0001$ ). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

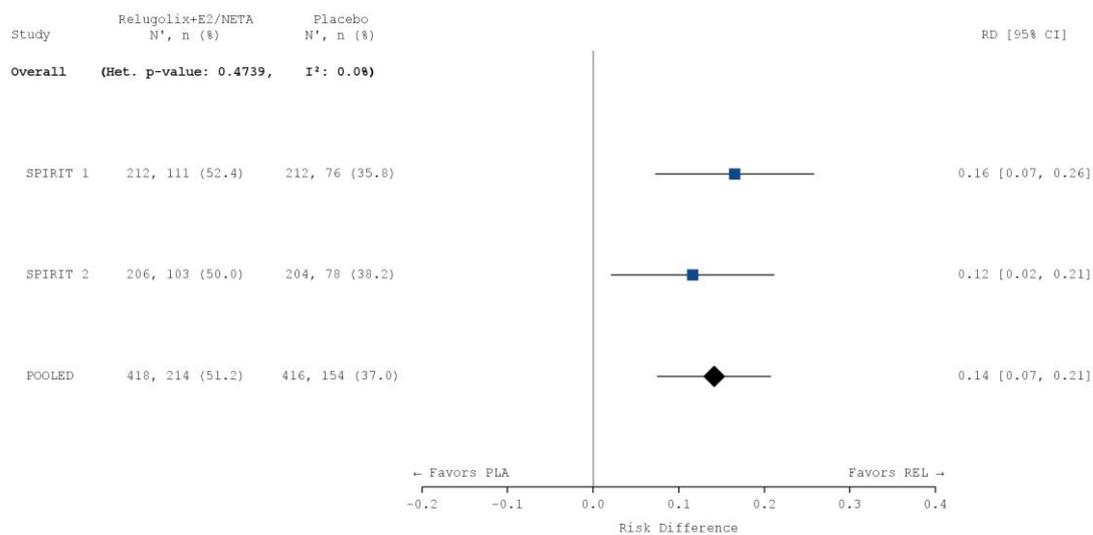
a)



b)



c)



**Abbildung 4-32: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: EQ-VAS-Score“**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-106: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: EQ-VAS-Score“

<b>Responder-Analyse: EQ-VAS-Score</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup> [95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup> [95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	214 (51,2)	1,803	1,379	0,141	< 0,0001
Placebo	416	154 (37,0)	[1,364; 2,382]	[1,181; 1,611]	[0,074; 0,208]	
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Wie auch auf Einzelstudienenebene demonstriert die Meta-Analyse dieses Endpunktes damit insgesamt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

**Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**4.3.1.3.1.1.8.2 EQ-VAS-Score – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert**

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-VAS-Score – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nachfolgend ist die mittlere Veränderung des EQ-VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Diese beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie 23,27 Punkte in SPIRIT 1 bzw. 18,62 Punkte in SPIRIT 2. Dagegen beträgt die mittlere Veränderung des EQ-VAS-Scores bei den Patientinnen unter Placebo 14,85 Punkte in SPIRIT 1 bzw. 13,88 Punkte in SPIRIT 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Veränderung des Scores in den Behandlungsarmen von 8,41 Punkten [4,62; 12,20] bzw. 4,75 Punkten [0,63; 8,86] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in SPIRIT 1 und SPIRIT 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p < 0,0001$  bzw.  $p = 0,0240$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in SPIRIT 1 0,48 [0,26; 0,69] und in SPIRIT 2 0,25 [0,03; 0,47].

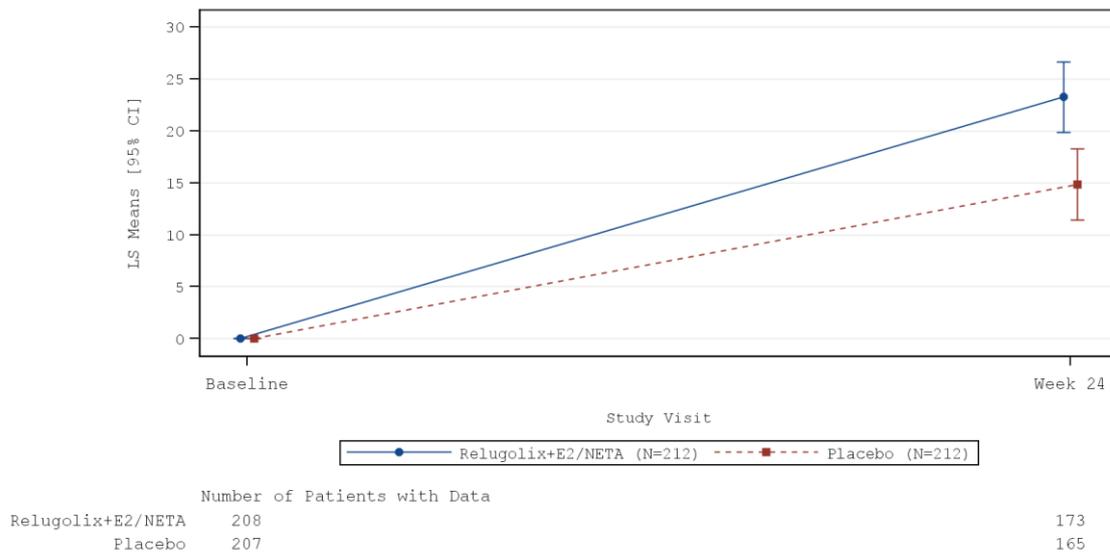
Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-VAS-Score – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
<i>Baseline</i>						
Relugolix+E2/NETA	212	208 (98,1)	55,26 (18,738)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	212	207 (97,6)	55,63 (18,573)	NC (NC) NC (NC)		
<i>Woche 24</i>						
Relugolix+E2/NETA	212	177 (83,5)	77,67 (16,798)	173 (81,6) 23,27 (1,720)	8,41 [4,62; 12,20] < 0,0001	0,48 [0,26; 0,69]
Placebo	212	169 (79,7)	69,74 (19,494)	165 (77,8) 14,85 (1,732)		
<b>SPIRIT 2</b>						
<i>Baseline</i>						
Relugolix+E2/NETA	206	203 (98,5)	57,05 (20,069)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Placebo	204	203 (99,5)	60,69 (21,500)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 24</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	175 (85,0)	78,33 (19,064)	173 (84,0) 18,62 (1,652)	4,75 [0,63; 8,86] 0,0240	0,25 [0,03; 0,47]
Placebo	204	163 (79,9)	74,42 (20,485)	162 (79,4) 13,88 (1,655)		
<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet. <sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte <sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden mittels einer Varianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Visite, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als Kovariaten berechnet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo. KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet ( <i>Not calculated</i> ); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.						

a)



b)

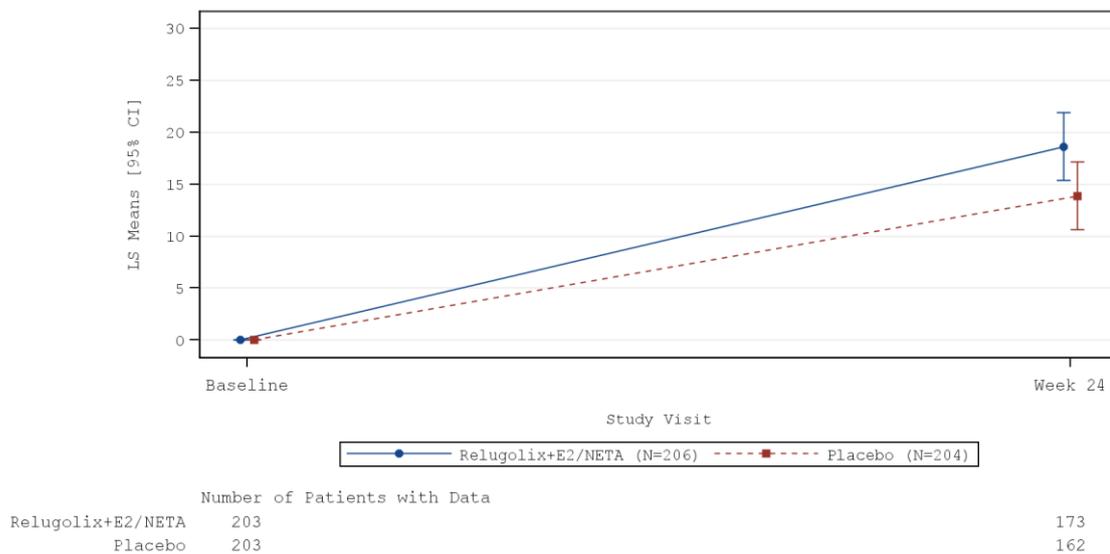


Abbildung 4-33: EQ-VAS-Score – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert in SPIRIT 1 und SPIRIT 2

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden mittels einer Varianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Visite, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre /  $\geq$  5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als Kovariaten berechnet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

a) SPIRIT 1, b) SPIRIT 2, CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

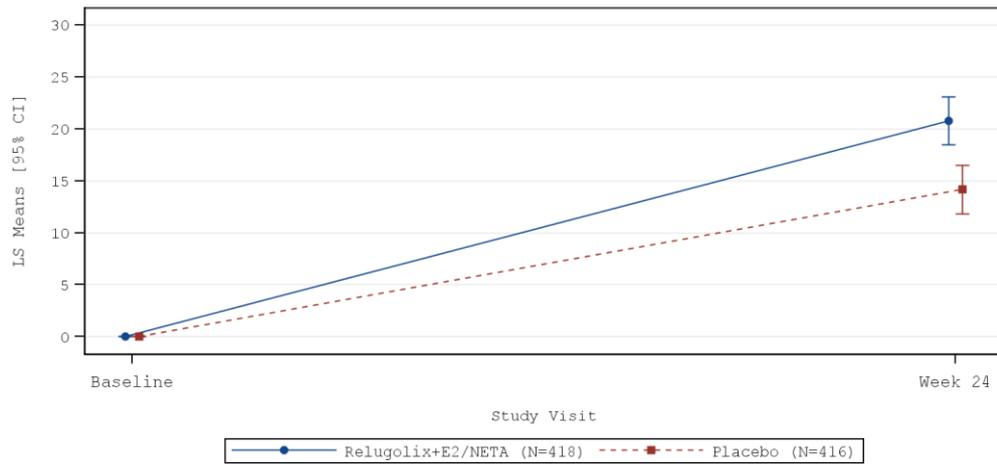
### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 39,8 \%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Die mittlere Veränderung des EQ-VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie 20,76 Punkte. Dagegen beträgt die mittlere Veränderung des EQ-VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo 14,17 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der Veränderung des EQ-VAS-Scores in den Behandlungsarmen von 6,59 Punkten [3,80; 9,37] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p < 0,0001$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei 0,36 [0,21; 0,51]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g damit vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen.

a)



Number of Patients with Data			
Relugolix+E2/NETA	411		346
Placebo	410		327

b)

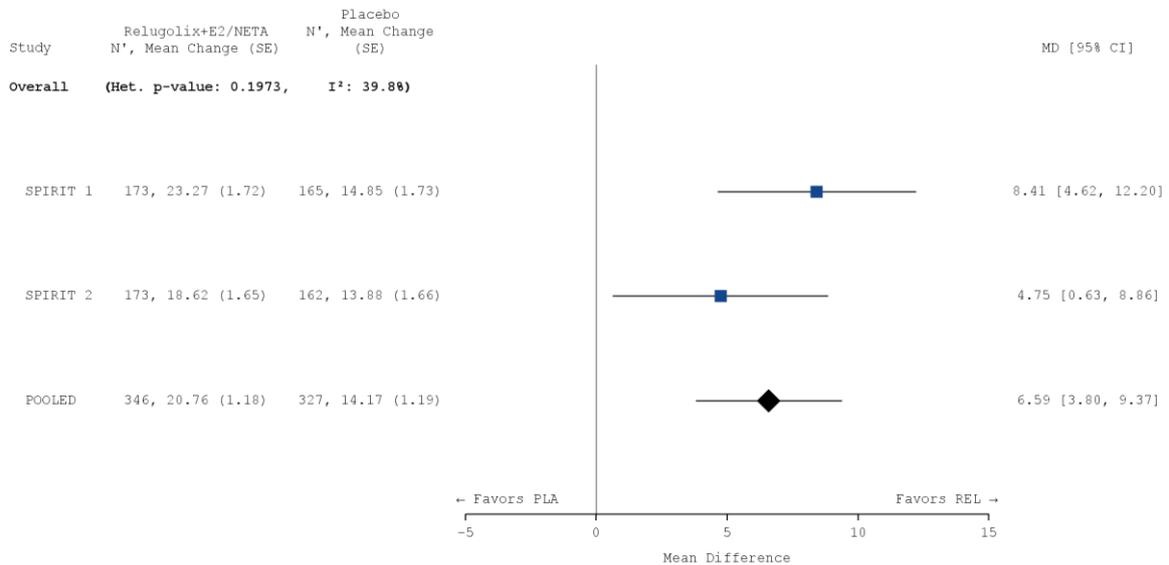


Abbildung 4-34: Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-VAS-Score – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert“

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden mittels einer Varianzanalyse (ANCOVA) mit Studie, Behandlung, Visite, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als Kovariaten berechnet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo.

a) Liniendiagramm. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

b) Forest Plot

CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-108: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des EQ-VAS-Scores zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	411 (98,3)	56,14 (19,404)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	416	410 (98,6)	58,13 (20,210)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 24</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	352 (84,2)	78,00 (17,938)	346 (82,8) 20,76 (1,182)	6,59 [3,80; 9,37] < 0,0001	0,36 [0,21; 0,51]
Placebo	416	332 (79,8)	72,04 (20,094)	327 (78,6) 14,17 (1,186)		
<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet. <sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte <sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden mittels einer Varianzanalyse (ANCOVA) mit Studie, Behandlung, Visite, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als Kovariaten berechnet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo. KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet ( <i>Not calculated</i> ); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.						

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

##### 4.3.1.3.1.2.1 Endometriosis-Health-Profile-30-(EHP-30-)Fragebogens

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-109: Operationalisierung der Endpunkte zum EHP-30-Fragebogen

Studie	Operationalisierung																																																																																																								
	<p><b>Definition:</b></p> <p>In SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des krankheitsspezifischen Endometriosis-Health-Profile-30-(EHP-30-)Fragebogens erfasst. Dieser wurde entwickelt, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Endometriose zu beurteilen [21-25]. Die Fragen zur Einstufung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (siehe Tabelle 4-110) sind dabei den fünf verschiedenen Domänen „Pain“ (Schmerz), „Control and powerlessness“ (Selbstbestimmung), „Emotional well-being“ (emotionales Wohlbefinden), „Social support“ (soziales Umfeld) und „Self-image“ (Selbstbild) zuzuordnen [21-25]. Zusätzlich wurde in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 auch das zusätzliche Modul des EHP-30-Fragebogens zu „Work“ (Berufstätigkeit) [21] erhoben (siehe Tabelle 4-110). Zur Beantwortung der Fragen wählten die Patientinnen eine der folgenden Antwortmöglichkeiten: „nie“, „selten“, „manchmal“, „oft“ oder „immer“. Dabei beurteilten die Patientinnen ihre durch die Endometriose beeinflussten Erfahrungen in den letzten vier Wochen.</p> <p>Tabelle 4-110: Übersicht der Fragen des EHP-30-Fragebogens sowie der Fragen zum ergänzenden Modul „Berufstätigkeit“ in SPIRIT 1 und SPIRIT 2</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Wie oft traf Folgendes während der letzten 4 Wochen wegen Ihrer Endometriose auf Sie zu?</th> <th colspan="5">Antwortmöglichkeiten</th> <th rowspan="2">Domäne</th> </tr> <tr> <th>Nie</th> <th>Selten</th> <th>Manchmal</th> <th>Oft</th> <th>Immer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Aufgrund der Schmerzen war es mir unmöglich, an gesellschaftlichen Ereignissen teilzunehmen.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td rowspan="11">Schmerz</td> </tr> <tr> <td>2. Aufgrund der Schmerzen war es mir unmöglich, Arbeiten im Haus zu erledigen.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3. Aufgrund der Schmerzen war es für mich schwierig, zu stehen.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4. Aufgrund der Schmerzen war es für mich schwierig, zu sitzen.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>5. Aufgrund der Schmerzen war es für mich schwierig, zu gehen.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>6. Aufgrund der Schmerzen war es für mich schwierig, mich sportlich zu betätigen oder gewünschten Freizeitaktivitäten nachzugehen.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>7. Aufgrund der Schmerzen war ich appetitlos und/oder unfähig zu essen.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>8. Aufgrund der Schmerzen war es mir unmöglich, richtig zu schlafen.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>9. Aufgrund der Schmerzen musste ich ins Bett gehen/mich hinlegen.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>10. Aufgrund der Schmerzen war es für mich unmöglich, die Dinge zu tun, die ich gerne getan hätte.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>11. Ich fühlte mich außerstande, mit den Schmerzen fertig zu werden.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>12. Ich habe mich im Allgemeinen unwohl gefühlt.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td rowspan="4">Selbstbestimmung</td> </tr> <tr> <td>13. Ich war frustriert, weil meine Symptome nicht nachgelassen hatten.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>14. Ich war frustriert, weil ich meine Symptome nicht unter Kontrolle bringen konnte.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>15. Ich fühlte mich außerstande, meine Symptome zu vergessen</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Wie oft traf Folgendes während der letzten 4 Wochen wegen Ihrer Endometriose auf Sie zu?	Antwortmöglichkeiten					Domäne	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer	1. Aufgrund der Schmerzen war es mir unmöglich, an gesellschaftlichen Ereignissen teilzunehmen.						Schmerz	2. Aufgrund der Schmerzen war es mir unmöglich, Arbeiten im Haus zu erledigen.						3. Aufgrund der Schmerzen war es für mich schwierig, zu stehen.						4. Aufgrund der Schmerzen war es für mich schwierig, zu sitzen.						5. Aufgrund der Schmerzen war es für mich schwierig, zu gehen.						6. Aufgrund der Schmerzen war es für mich schwierig, mich sportlich zu betätigen oder gewünschten Freizeitaktivitäten nachzugehen.						7. Aufgrund der Schmerzen war ich appetitlos und/oder unfähig zu essen.						8. Aufgrund der Schmerzen war es mir unmöglich, richtig zu schlafen.						9. Aufgrund der Schmerzen musste ich ins Bett gehen/mich hinlegen.						10. Aufgrund der Schmerzen war es für mich unmöglich, die Dinge zu tun, die ich gerne getan hätte.						11. Ich fühlte mich außerstande, mit den Schmerzen fertig zu werden.						12. Ich habe mich im Allgemeinen unwohl gefühlt.						Selbstbestimmung	13. Ich war frustriert, weil meine Symptome nicht nachgelassen hatten.						14. Ich war frustriert, weil ich meine Symptome nicht unter Kontrolle bringen konnte.						15. Ich fühlte mich außerstande, meine Symptome zu vergessen					
Wie oft traf Folgendes während der letzten 4 Wochen wegen Ihrer Endometriose auf Sie zu?	Antwortmöglichkeiten					Domäne																																																																																																			
	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer																																																																																																				
1. Aufgrund der Schmerzen war es mir unmöglich, an gesellschaftlichen Ereignissen teilzunehmen.						Schmerz																																																																																																			
2. Aufgrund der Schmerzen war es mir unmöglich, Arbeiten im Haus zu erledigen.																																																																																																									
3. Aufgrund der Schmerzen war es für mich schwierig, zu stehen.																																																																																																									
4. Aufgrund der Schmerzen war es für mich schwierig, zu sitzen.																																																																																																									
5. Aufgrund der Schmerzen war es für mich schwierig, zu gehen.																																																																																																									
6. Aufgrund der Schmerzen war es für mich schwierig, mich sportlich zu betätigen oder gewünschten Freizeitaktivitäten nachzugehen.																																																																																																									
7. Aufgrund der Schmerzen war ich appetitlos und/oder unfähig zu essen.																																																																																																									
8. Aufgrund der Schmerzen war es mir unmöglich, richtig zu schlafen.																																																																																																									
9. Aufgrund der Schmerzen musste ich ins Bett gehen/mich hinlegen.																																																																																																									
10. Aufgrund der Schmerzen war es für mich unmöglich, die Dinge zu tun, die ich gerne getan hätte.																																																																																																									
11. Ich fühlte mich außerstande, mit den Schmerzen fertig zu werden.																																																																																																									
12. Ich habe mich im Allgemeinen unwohl gefühlt.						Selbstbestimmung																																																																																																			
13. Ich war frustriert, weil meine Symptome nicht nachgelassen hatten.																																																																																																									
14. Ich war frustriert, weil ich meine Symptome nicht unter Kontrolle bringen konnte.																																																																																																									
15. Ich fühlte mich außerstande, meine Symptome zu vergessen																																																																																																									

16. Ich hatte das Gefühl, dass meine Symptome mein Leben dominieren.	
17. Ich hatte das Gefühl, dass mir meine Symptome die Freude am Leben nehmen.	
18. Ich war bedrückt.	<b>Emotionales Wohlbefinden</b>
19. Ich fühlte mich den Tränen nahe.	
20. Ich fühlte mich elend.	
21. Ich hatte Gemütsschwankungen.	
22. Ich war schlecht gelaunt oder leicht reizbar.	
23. Ich fühlte mich jähzornig oder aggressiv.	
24. Ich fühlte mich außerstande, anderen Menschen mitzuteilen, wie ich mich fühle.	<b>Soziales Umfeld</b>
25. Ich hatte das Gefühl, dass andere nicht verstehen, was ich durchmache.	
26. Ich hatte das Gefühl, dass andere denken, ich würde zu viel klagen.	
27. Ich habe mich einsam gefühlt.	
28. Ich war frustriert, weil ich nicht immer die gewünschte Kleidung tragen konnte.	<b>Selbstbild</b>
29. Ich hatte das Gefühl, dass meine äußere Erscheinung beeinträchtigt war.	
30. Es fehlte mir an Selbstvertrauen.	
<b>Modul „Berufstätigkeit“</b>	
1. Ich habe aufgrund der Schmerzen der Arbeit fernbleiben müssen	
2. Wegen der Schmerzen war es mir nicht möglich, gewisse Aufgaben in der Arbeit zu erfüllen.	
3. Mir waren meine Symptome bei der Arbeit peinlich.	
4. Ich hatte ein schlechtes Gewissen, weil ich mir freinehmen musste	
5. Ich habe mir Sorgen gemacht, dass ich meinen Job nicht verrichten kann.	

*Berechnung des Scores der einzelnen Domänen*

Um den jeweiligen Score der einzelnen Domänen zu berechnen, wurde die summierte Punktzahl der für die jeweilige Domäne berücksichtigten Fragen des EHP-30-Fragebogens berechnet (vgl. Tabelle 4-110). Anschließend wurde die hier aufgeführte Formel verwendet, um die erhaltene Punktzahl in einen normalisierten Score mit möglichen Werten zwischen 0 und 100 zu transformieren. Eine höhere Punktzahl entspricht dabei einer stärkeren Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Symptome.

$$\text{Transformierter Score} = \frac{\text{Ermittelte Punktzahl}}{\text{Mögliche Spannweite der zu erreichenden Punktzahl}} \times 100$$

*Berechnung des Gesamtscores des EHP-30 Fragebogens*

Der Gesamtscore wurde ebenfalls mit der oben aufgeführten Formel berechnet, auch hier ergeben sich nach der Transformation mögliche Werte zwischen 0 und 100. Eine höhere Punktzahl entspricht ebenfalls einer stärkeren Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Symptome.

*Berechnung des Scores des ergänzenden Moduls „Berufstätigkeit“*

Um den Score des ergänzenden Moduls „Berufstätigkeit“ zu berechnen, wurde die summierte Punktzahl der hierfür herangezogenen Fragen (vgl. Tabelle 4-110) ermittelt. Der Score des Moduls „Berufstätigkeit“ wurde dann mittels der nachfolgenden Formel berechnet. Auch hier ergeben sich nach der Transformation mögliche Werte zwischen 0 und 100. Eine höhere

Punktzahl entspricht dabei einer stärkeren Beeinträchtigung für das Berufsleben durch die Endometriose.

$$\text{Transformierter Score} = \frac{\text{Ermittelte Punktzahl}}{20} \times 100$$

#### Responder

Für die Analyse zur Domäne „Pain“ (Schmerz) waren Responder definiert als Patientinnen, die zu Woche 24 mindestens eine Reduktion von 20 Punkten gegenüber ihrem Ausgangswert (Woche 0) erreicht haben. Diese Responder-Analyse war präspezifiziert.

Für die Analysen zu den Domänen „Control and powerlessness“ (Selbstbestimmung), „Emotional well-being“ (emotionales Wohlbefinden), „Social support“ (soziales Umfeld) und „Self-image“ (Selbstbild) sowie zum zusätzlichen Modul „Work“ (Berufstätigkeit) waren Responder jeweils definiert als Patientinnen, die zu Woche 24 mindestens eine Reduktion von 15 Punkten (entsprechend 15 %) gegenüber ihrem Ausgangswert (Woche 0) erreicht haben. Diese Responder-Analysen wurden *post hoc* definiert.

#### Erhebungszeitpunkt:

In den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wurde der EHP-30-Fragebogen mit den fünf verschiedenen Domänen „Pain“ (Schmerz), „Control and powerlessness“ (Selbstbestimmung), „Emotional well-being“ (emotionales Wohlbefinden), „Social support“ (soziales Umfeld) und „Self-image“ (Selbstbild) im Rahmen der Visiten zu Woche 0, 12, und 24 erhoben.

Das zusätzliche Modul „Work“ (Berufstätigkeit) wurde im Rahmen der Visiten zu Woche 0 und Woche 24 erhoben.

#### Analysepopulation:

Die Analyse erfolgte auf Basis der *modified Intent to Treat* (mITT)-Population. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die die Studienmedikation im Rahmen der randomisierten Behandlungsphase (Relugolix bzw. Placebo-Tablette oder E2/NETA bzw. Placebo-Kapsel) eingenommen haben (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis).

#### Umgang mit fehlenden Werten:

Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.

#### Darstellung im Dossier:

In Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1.1 sind die folgenden Analysen zur Domäne „Schmerz“ dargestellt:

- Präspezifizierte Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um  $\geq 20$  Punkte auf der Skala der Domäne „Schmerz“
- Reduktion des Scores auf der Skala der Domäne „Schmerz“, aufgeschlüsselt nach Visite

In Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1.2 sind die folgenden Analysen zur Domäne „Selbstbestimmung“ dargestellt:

- *Post hoc* definierte Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um  $\geq 15$  Punkte auf der Skala der Domäne „Selbstbestimmung“
- Veränderung des Scores auf der Skala der Domäne „Selbstbestimmung“, aufgeschlüsselt nach Visite

In Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1.3 sind die folgenden Analysen zur Domäne „emotionales Wohlbefinden“ dargestellt:

- *Post hoc* definierte Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um  $\geq 15$  Punkte auf der Skala der Domäne „emotionales Wohlbefinden“
- Veränderung des Scores auf der Skala der Domäne „emotionales Wohlbefinden“, aufgeschlüsselt nach Visite

In Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1.4 sind die folgenden Analysen zur Domäne „soziales Umfeld“ dargestellt:

- *Post hoc* definierte Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um  $\geq 15$  Punkte auf der Skala der Domäne „soziales Umfeld“
- Veränderung des Scores auf der Skala der Domäne „soziales Umfeld“, aufgeschlüsselt nach Visite

In Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1.5 sind die folgenden Analysen zur Domäne „Selbstbild“ dargestellt:

- *Post hoc* definierte Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um  $\geq 15$  Punkte auf der Skala der Domäne „Selbstbild“
- Veränderung des Scores auf der Skala der Domäne „Selbstbild“, aufgeschlüsselt nach Visite

In Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1.6 sind die folgenden Analysen zur Gesamtbewertung dargestellt:

- *Post hoc* definierte Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um  $\geq 15$  Punkte in der Gesamtbewertung des EHP-30-Fragebogens
- Veränderung des Scores der Gesamtbewertung des EHP-30-Fragebogens, aufgeschlüsselt nach Visite

In Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1.7 sind die folgenden Analysen zum Modul „Berufstätigkeit“ dargestellt:

- *Post hoc* definierte Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um  $\geq 15$  Punkte auf der Skala des Moduls „Berufstätigkeit“
- Veränderung des Scores auf der Skala des Moduls „Berufstätigkeit“, aufgeschlüsselt nach Visite

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zum EHP-30-Fragebogen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPIRIT 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SPIRIT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung aller hier in diesem Abschnitt dargestellten Endpunkte wurde verblindet durchgeführt. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu

Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

**4.3.1.3.1.2.1.1 EHP-30-Fragebogen: Domäne „Schmerz“****a. Domäne „Schmerz“: Responder-Analyse**

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Domäne „Schmerz“: Responder-Analyse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 62,3 % bzw. 60,2 % der Patientinnen einer Reduktion um  $\geq 20$  Punkte auf der Skala der Domäne „Schmerz“ und damit eine deutliche Besserung für die Patientinnen hinsichtlich der durch die Schmerzen verursachten Einschränkungen. Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 37,7 % bzw. 41,7 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,652 [1,351; 2,020],  $p < 0,0001$  bzw. 1,444 [1,187; 1,755],  $p = 0,0002$ ).

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „Domäne „Schmerz“: Responder-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Domäne „Schmerz“: Responder-Analyse						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	132 (62,3)	2,775 [1,866; 4,127]	1,652 [1,351; 2,020]	0,246 [0,154; 0,337]	< 0,0001
Placebo	212	80 (37,7)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	124 (60,2)	2,155 [1,446; 3,213]	1,444 [1,187; 1,755]	0,185 [0,091; 0,279]	0,0002
Placebo	204	85 (41,7)				
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Die primäre Analyse dieses Endpunktes demonstriert somit über beide Studien hinweg einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

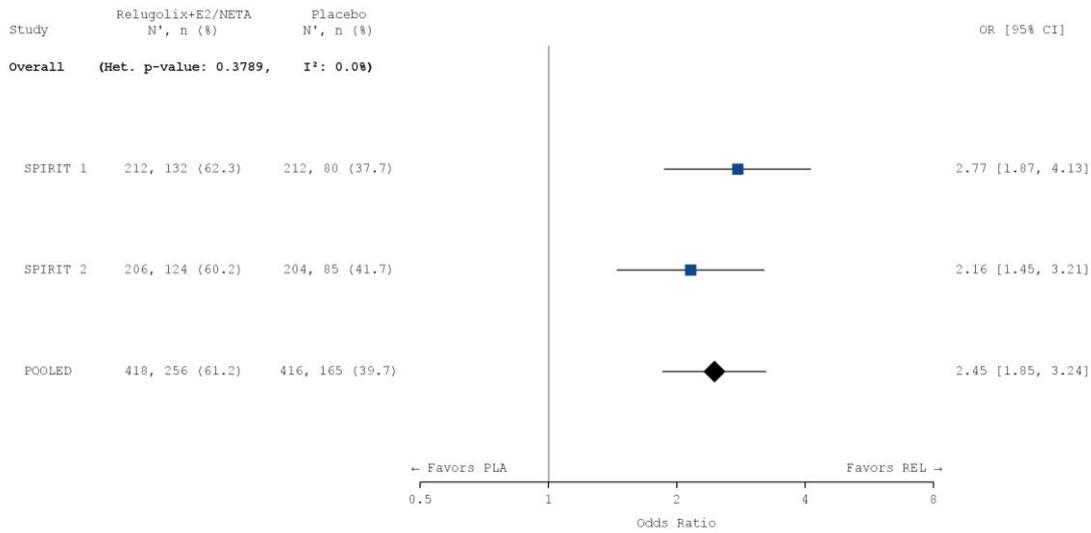
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

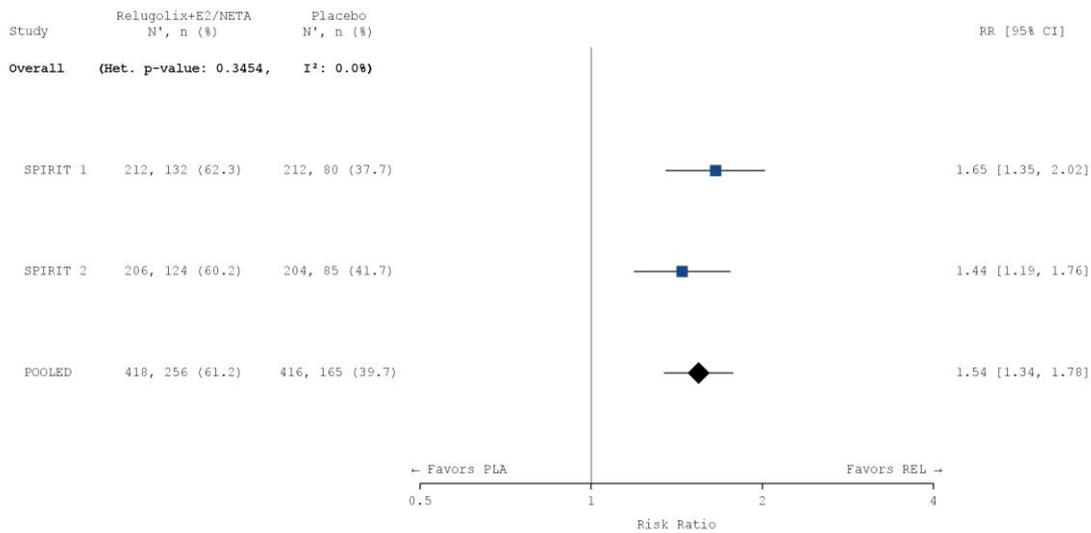
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für diesen Endpunkt (RR [95 % KI]: 1,544 [1,343; 1,777],  $p < 0,0001$ ). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

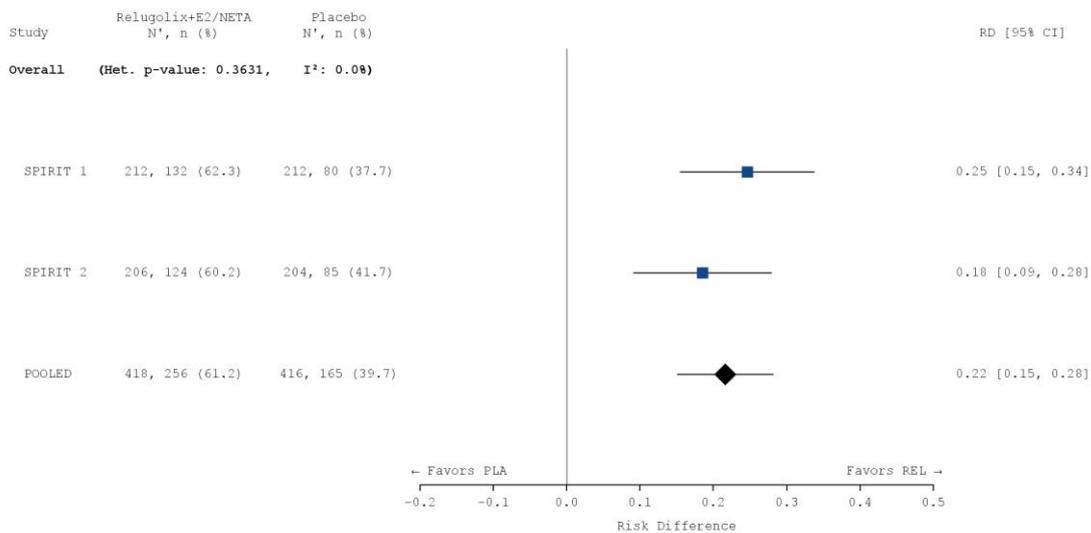
a)



b)



c)



### Abbildung 4-35: Meta-Analyse für den Endpunkt „Domäne „Schmerz“: Responder-Analyse“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-113: Meta-Analyse für den Endpunkt „Domäne „Schmerz“: Responder-Analyse“

Domäne „Schmerz“: Responder-Analyse						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	256 (61,2)	2,446 [1,846; 3,240]	1,544 [1,343; 1,777]	0,216 [0,150; 0,282]	< 0,0001
Placebo	416	165 (39,7)				
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Wie auch auf Einzelstudienenebene demonstriert die Meta-Analyse dieses Endpunktes damit insgesamt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**b. Domäne „Schmerz“: Reduktion gegenüber dem Ausgangswert**

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Domäne „Schmerz“: Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nachfolgend ist die Reduktion in der Domäne „Schmerz“ des EHP-30-Fragebogens gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Diese beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -31,23 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -28,98 Punkte in SPIRIT 2 (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die Reduktion gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -17,14 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -16,93 Punkte in SPIRIT 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion in der Domäne „Schmerz“ in den Behandlungsarmen von -14,10 Punkten [-18,12; -10,08] bzw. -12,04 Punkten [-15,75; -8,34] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in SPIRIT 1 und SPIRIT 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p < 0,0001$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in SPIRIT 1 -0,67 [-0,87; -0,46] und in SPIRIT 2 -0,59 [-0,80; -0,39]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g für beide Studien vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen.

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt „EHP-30: Schmerz – Reduktion gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
<i>Baseline</i>						
Relugolix+E2/NETA	212	208 (98,1)	58,26 (16,650)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	212	208 (98,1)	55,46 (16,030)	NC (NC) NC (NC)		
<i>Woche 12</i>						
Relugolix+E2/NETA	212	191 (90,1)	27,24 (21,799)	187 (88,2) -28,69 (1,812)	-13,18 [-17,42; -8,95] < 0,0001	-0,64 [-0,85; -0,43]
Placebo	212	189 (89,2)	39,78 (22,925)	186 (87,7) -15,51 (1,793)		
<i>Woche 24/Ende der Behandlung</i>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Relugolix+E2/NETA	212	177 (83,5)	21,53 (21,735)	173 (81,6) -33,77 (1,916)	-15,01 [-19,58; -10,44] < 0,0001	-0,69 [-0,91; -0,47]
Placebo	212	168 (79,2)	35,66 (24,015)	165 (77,8) -18,76 (1,914)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	193 (91,0)	25,14 (21,040)	189 (89,2) -31,23 (1,752)	-14,10 [-18,12; -10,08] < 0,0001	-0,67 [-0,87; -0,46]
Placebo	212	192 (90,6)	38,15 (21,988)	189 (89,2) -17,14 (1,735)		
<b>SPIRIT 2</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	203 (98,5)	56,17 (17,117)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	204	204 (100,0)	54,96 (16,169)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	188 (91,3)	28,18 (21,535)	185 (89,8) -25,50 (1,633)	-11,78 [-15,88; -7,67] < 0,0001	-0,59 [-0,79; -0,38]
Placebo	204	187 (91,7)	39,56 (21,629)	187 (91,7) -13,73 (1,613)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	172 (83,5)	20,57 (21,577)	170 (82,5) -32,46 (1,707)	-12,31 [-16,68; -7,95] < 0,0001	-0,60 [-0,82; -0,38]
Placebo	204	162 (79,4)	32,97 (22,908)	162 (79,4) -20,14 (1,708)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	190 (92,2)	25,08 (19,989)	187 (90,8) -28,98 (1,499)	-12,04 [-15,75; -8,34] < 0,0001	-0,59 [-0,80; -0,39]

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Placebo	204	189 (92,6)	37,18 (20,368)	189 (92,6) -16,93 (1,482)		

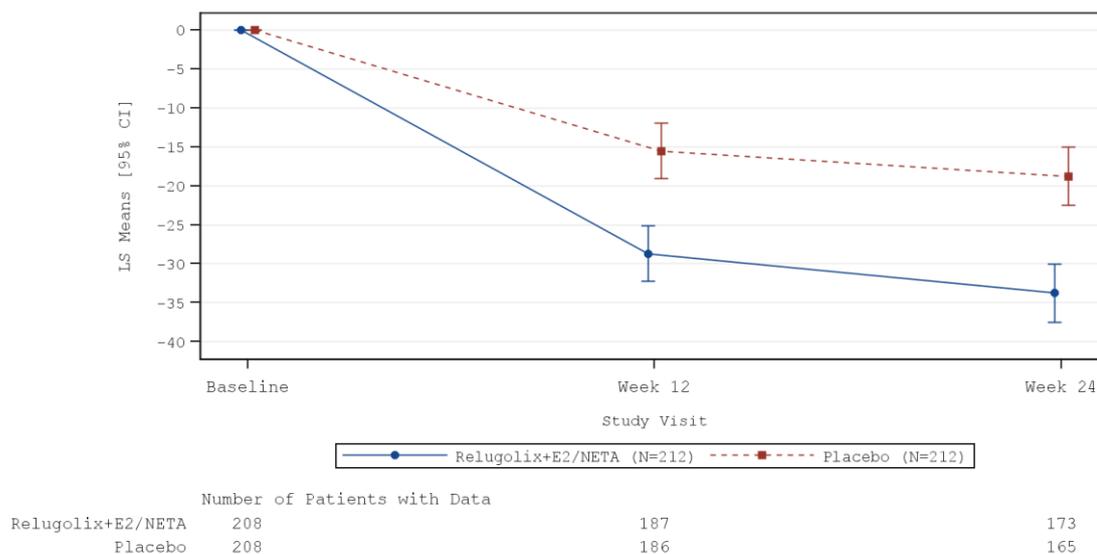
<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet.

<sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte

<sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed effect Model Repeat Measurement*; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet (*Not calculated*); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

a)



b)

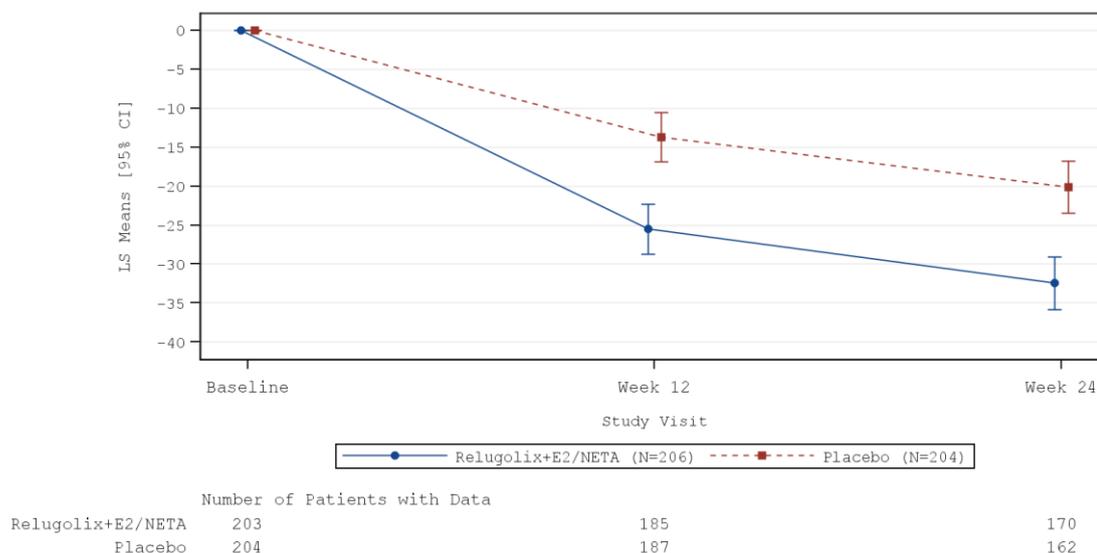


Abbildung 4-36: EHP-30: Schmerz – Reduktion gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

a) SPIRIT 1, b) SPIRIT 2, CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum*

*einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

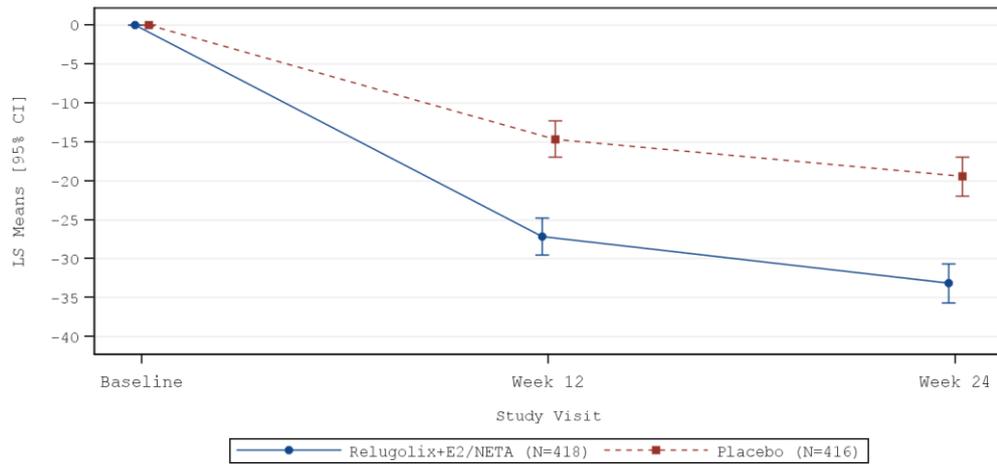
### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Die Reduktion in der Domäne „Schmerz“ des EHP-30-Fragebogens gegenüber dem Ausgangswert beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -30,13 Punkte (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die Reduktion bei den Patientinnen unter Placebo nur -17,03 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der Reduktion in der Domäne „Schmerz“ in den Behandlungsarmen von -13,10 Punkten [-15,82; -10,37] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p < 0,0001$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei -0,63 [-0,78; -0,49]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g damit vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen. Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

a)



	Number of Patients with Data		
Relugolix+E2/NETA	411	372	343
Placebo	412	373	327

b)

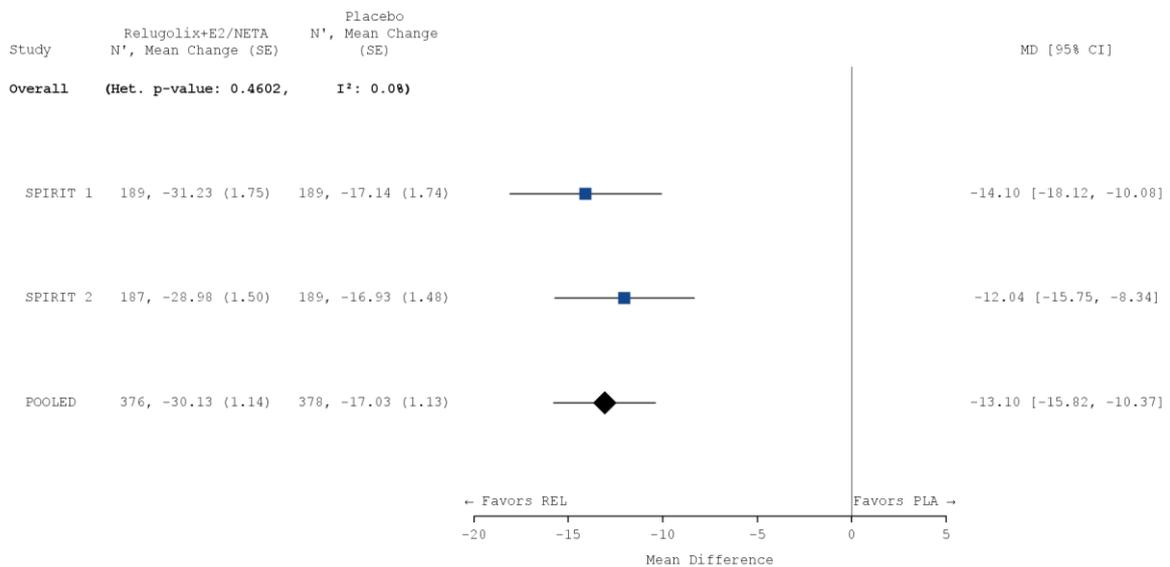


Abbildung 4-37: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: Schmerz – Reduktion gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet.

a) Liniendiagramm. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

b) Forest Plot

CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-115: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: Schmerz – Reduktion gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	411 (98,3)	57,23 (16,894)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	416	412 (99,0)	55,21 (16,081)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	379 (90,7)	27,70 (21,645)	372 (89,0) -27,11 (1,210)	-12,48 [-15,42; -9,54] < 0,0001	-0,61 [-0,76; -0,47]
Placebo	416	376 (90,4)	39,67 (22,260)	373 (89,7) -14,63 (1,196)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	349 (83,5)	21,06 (21,631)	343 (82,1) -33,15 (1,275)	-13,71 [-16,87; -10,56] < 0,0001	-0,65 [-0,80; -0,49]
Placebo	416	330 (79,3)	34,34 (23,481)	327 (78,6) -19,43 (1,275)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	383 (91,6)	25,11 (20,499)	376 (90,0) -30,13 (1,143)	-13,10 [-15,82; -10,37] < 0,0001	-0,63 [-0,78; -0,49]
Placebo	416	381 (91,6)	37,66 (21,178)	378 (90,9) -17,03 (1,131)		

<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet.

<sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte

<sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed effect Model Repeat Measurement*; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet (*Not calculated*); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**4.3.1.3.1.2 EHP-30-Fragebogen: Domäne „Selbstbestimmung“****a. Domäne „Selbstbestimmung“: Responder-Analyse**

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Domäne „Selbstbestimmung“: Responder-Analyse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 67,9 % bzw. 64,6 % der Patientinnen einer Reduktion um  $\geq 15$  Punkte auf der Skala der Domäne „Selbstbestimmung“. Dies entspricht einer deutlichen Besserung hinsichtlich dieses Aspektes für die Patientinnen. Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 42,9 % bzw. 49,5 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,582 [1,321; 1,895],  $p < 0,0001$  bzw. 1,296 [1,094; 1,536],  $p = 0,0024$ ).

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt „Domäne „Selbstbestimmung“: Responder-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Domäne „Selbstbestimmung“: Responder-Analyse <sup>4</sup>						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	144 (67,9)	2,841	1,582	0,250	< 0,0001
Placebo	212	91 (42,9)	[1,907; 4,233]	[1,321; 1,895]	[0,158; 0,341]	
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	133 (64,6)	1,867	1,296	0,147	0,0024
Placebo	204	101 (49,5)	[1,250; 2,789]	[1,094; 1,536]	[0,053; 0,242]	
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Die primäre Analyse dieses Endpunktes demonstriert somit über beide Studien hinweg einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

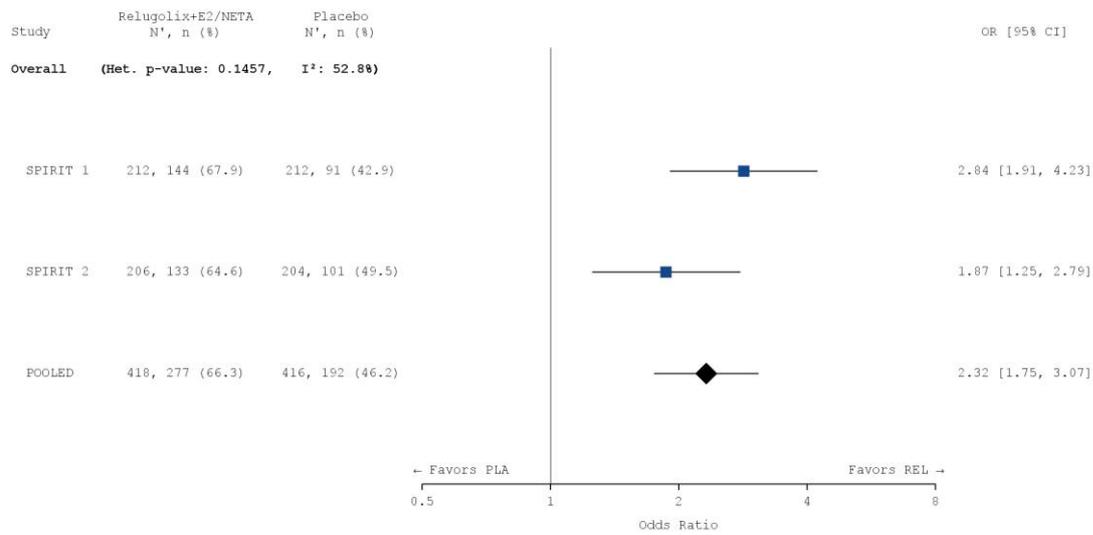
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

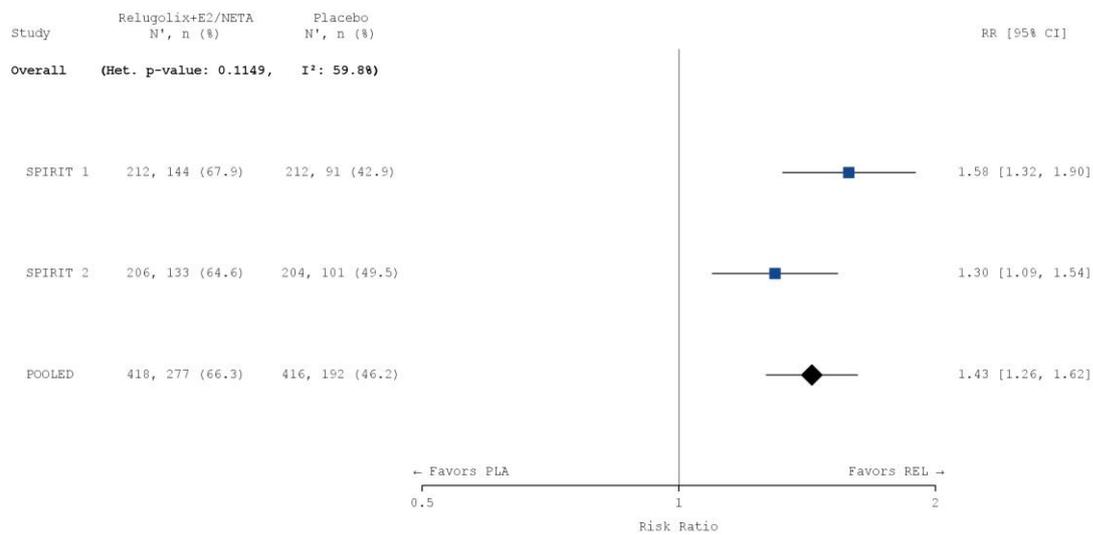
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 59,8 \%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für diesen Endpunkt (RR [95 % KI]: 1,431 [1,265; 1,620],  $p < 0,0001$ ). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

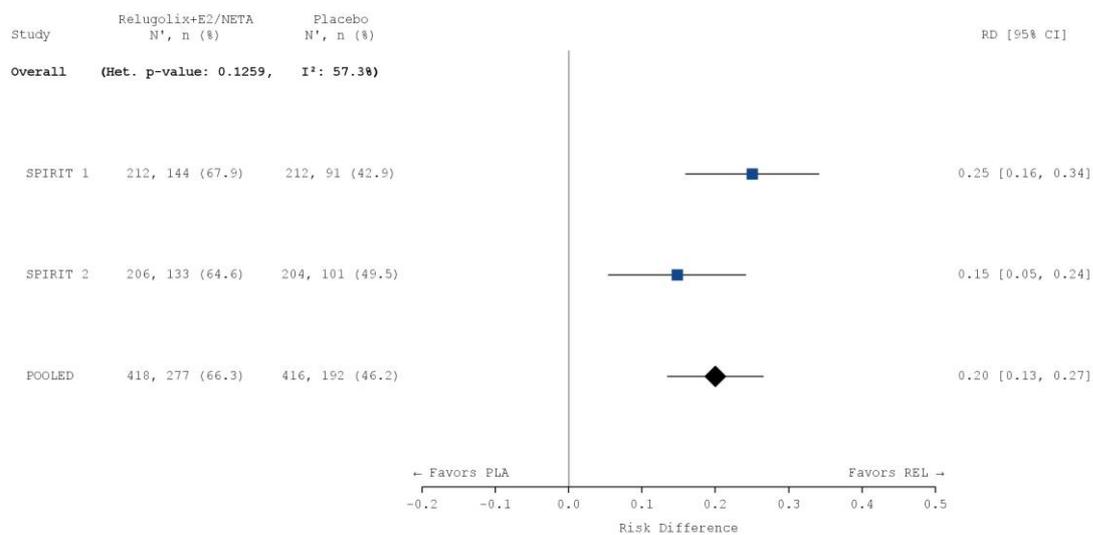
a)



b)



c)



### Abbildung 4-38: Meta-Analyse für den Endpunkt „Domäne „Selbstbestimmung“: Responder-Analyse“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-117: Meta-Analyse für den Endpunkt „Domäne „Selbstbestimmung“: Responder-Analyse“

Domäne „Selbstbestimmung“: Responder-Analyse						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	277 (66,3)	2,318	1,431	0,200	< 0,0001
Placebo	416	192 (46,2)	[1,748; 3,074]	[1,265; 1,620]	[0,134; 0,265]	
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Wert zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Wie auch auf Einzelstudienbene demonstriert die Meta-Analyse dieses Endpunktes damit insgesamt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der

meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**b. Domäne „Selbstbestimmung“: Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert**

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Domäne „Selbstbestimmung“: Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nachfolgend ist die Reduktion in der Domäne „Selbstbestimmung“ des EHP-30-Fragebogens gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Eine Reduktion stellt dabei eine Verbesserung hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Diese Reduktion beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -37,08 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -31,36 Punkte in SPIRIT 2 (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die Reduktion gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -21,11 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -18,96 Punkte in SPIRIT 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion in der Domäne „Selbstbestimmung“ in den Behandlungsarmen von -15,97 Punkten [-20,63; -11,32] bzw. -12,40 Punkten [-16,71; -8,10] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in SPIRIT 1 und SPIRIT 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p < 0,0001$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in SPIRIT 1 -0,64 [-0,85; -0,44] und in SPIRIT 2 -0,53 [-0,74; -0,33]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g für beide Studien vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt „EHP-30: Selbstbestimmung – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	208 (98,1)	66,97 (20,742)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	212	208 (98,1)	63,14 (20,805)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	191 (90,1)	31,78 (25,817)	187 (88,2) -33,82 (2,129)	-14,84 [-19,85; -9,84] < 0,0001	-0,60 [-0,81; -0,40]
Placebo	212	189 (89,2)	45,26 (28,601)	186 (87,7) -18,97 (2,111)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Relugolix+E2/NETA	212	177 (83,5)	24,29 (24,824)	173 (81,6) -40,35 (2,229)	-17,10 [-22,42; -11,78] < 0,0001	-0,68 [-0,90; -0,46]
Placebo	212	168 (79,2)	40,03 (28,289)	165 (77,8) -23,25 (2,233)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	193 (91,0)	28,94 (24,501)	189 (89,2) -37,08 (2,030)	-15,97 [-20,63; -11,32] < 0,0001	-0,64 [-0,85; -0,44]
Placebo	212	192 (90,6)	43,06 (26,513)	189 (89,2) -21,11 (2,015)		
<b>SPIRIT 2</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	203 (98,5)	61,93 (23,362)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	204	204 (100,0)	59,44 (23,905)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	188 (91,3)	31,72 (25,755)	185 (89,8) -27,66 (1,877)	-12,07 [-16,78; -7,36] < 0,0001	-0,52 [-0,73; -0,32]
Placebo	204	187 (91,7)	41,96 (25,260)	187 (91,7) -15,59 (1,852)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	172 (83,5)	23,11 (24,201)	170 (82,5) -35,06 (1,983)	-12,74 [-17,81; -7,66] < 0,0001	-0,54 [-0,75; -0,32]
Placebo	204	162 (79,4)	34,59 (28,049)	162 (79,4) -22,32 (1,981)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	190 (92,2)	28,23 (23,488)	187 (90,8) -31,36 (1,743)	-12,40 [-16,71; -8,10] < 0,0001	-0,53 [-0,74; -0,33]

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Placebo	204	189 (92,6)	39,73 (24,642)	189 (92,6) -18,96 (1,720)		

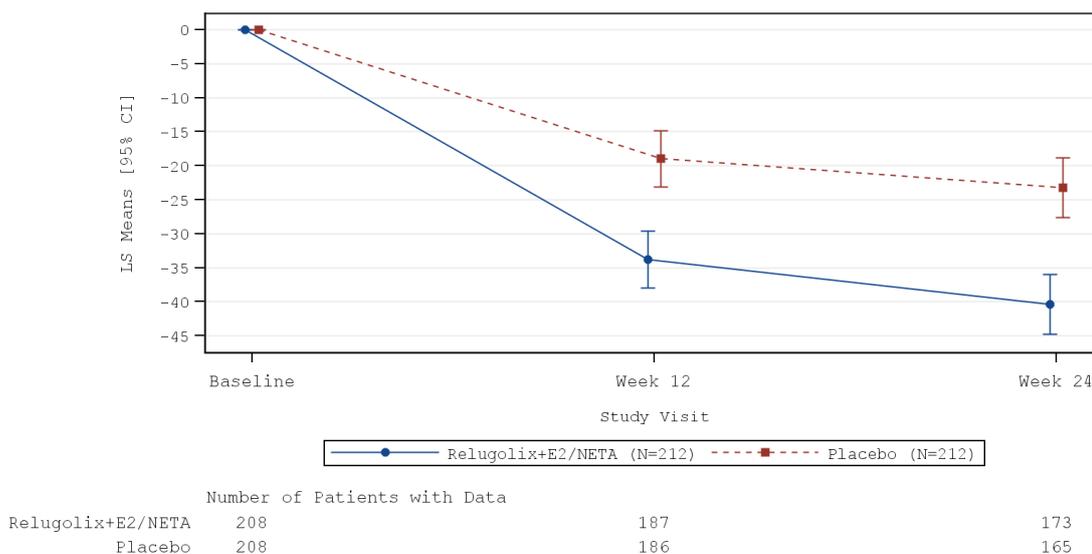
<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet.

<sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte

<sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed effect Model Repeat Measurement*; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet (*Not calculated*); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

a)



b)

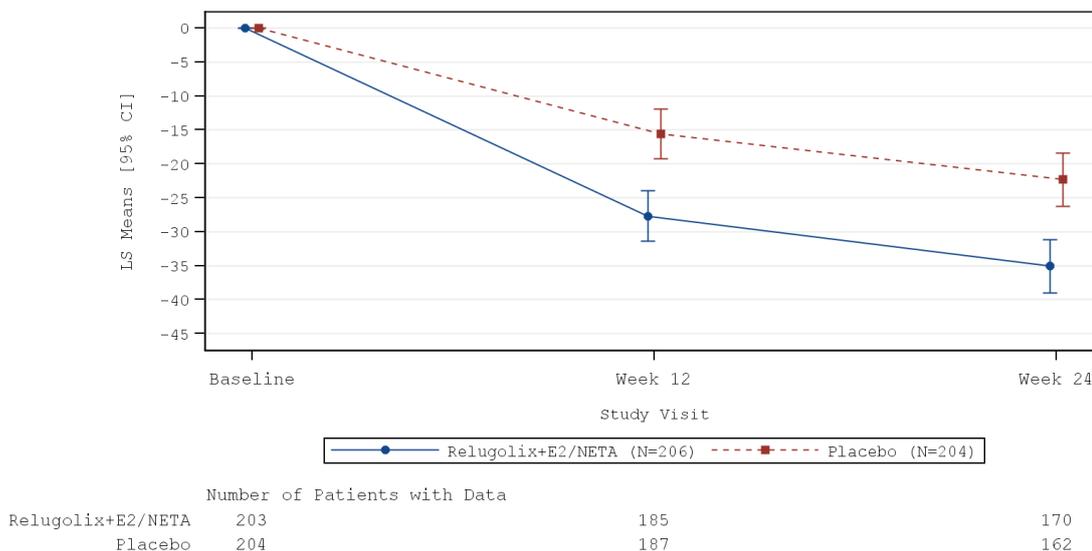


Abbildung 4-39: EHP-30: Selbstbestimmung – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

a) SPIRIT 1, b) SPIRIT 2, CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum*

*einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

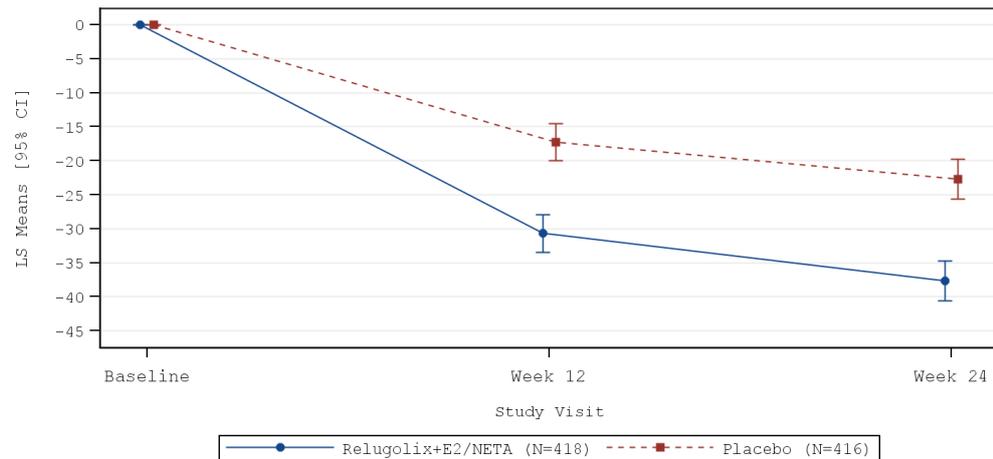
### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 18,3 \%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Die Reduktion in der Domäne „Selbstbestimmung“ des EHP-30-Fragebogens gegenüber dem Ausgangswert beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -34,18 Punkte (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die Reduktion bei den Patientinnen unter Placebo nur -19,97 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der Reduktion in der Domäne „Selbstbestimmung“ in den Behandlungsarmen von -14,21 Punkten [-17,37; -11,04] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p < 0,0001$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei -0,59 [-0,73; -0,44]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g damit vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen. Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

a)



	Number of Patients with Data		
Relugolix+E2/NETA	411	372	343
Placebo	412	373	327

b)

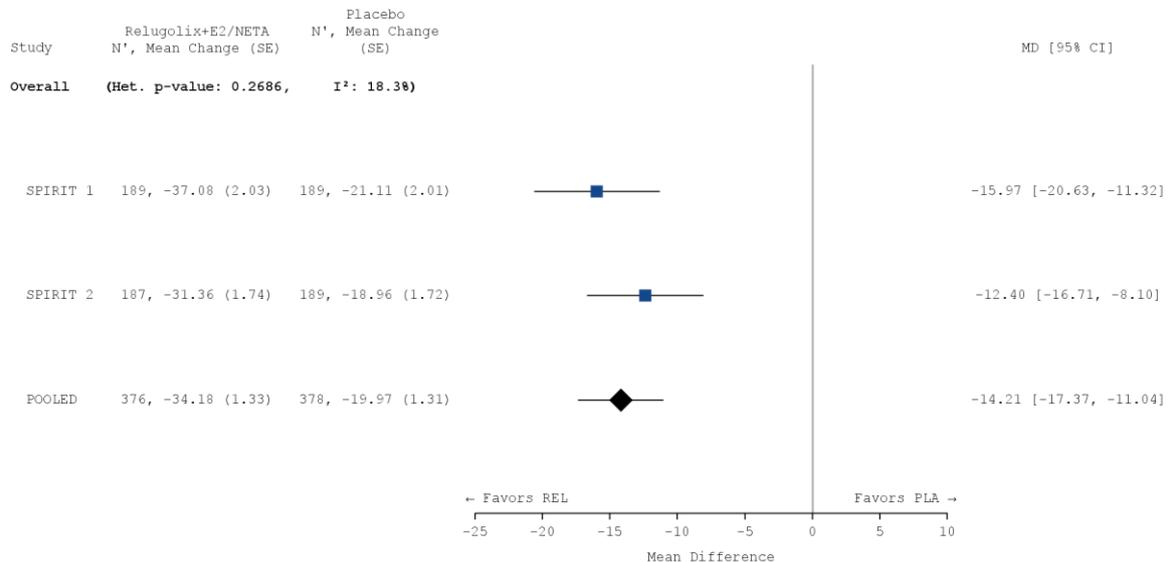


Abbildung 4-40: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: Selbstbestimmung – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet.

a) Liniendiagramm. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

b) Forest Plot

CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (MITT-Population)

Tabelle 4-119: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: Selbstbestimmung –Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	411 (98,3)	64,48 (22,192)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	416	412 (99,0)	61,31 (22,443)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	379 (90,7)	31,75 (25,752)	372 (89,0) -30,69 (1,410)	-13,46 [-16,89; -10,03] < 0,0001	-0,57 [-0,71; -0,42]
Placebo	416	376 (90,4)	43,62 (27,006)	373 (89,7) -17,24 (1,394)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	349 (83,5)	23,71 (24,491)	343 (82,1) -37,66 (1,481)	-14,95 [-18,62; -11,29] < 0,0001	-0,61 [-0,77; -0,46]
Placebo	416	330 (79,3)	37,36 (28,260)	327 (78,6) -22,71 (1,481)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	383 (91,6)	28,59 (23,975)	376 (90,0) -34,18 (1,327)	-14,21 [-17,37; -11,04] < 0,0001	-0,59 [-0,73; -0,44]
Placebo	416	381 (91,6)	41,40 (25,623)	378 (90,9) -19,97 (1,313)		

<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet.

<sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte

<sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo. KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed effect Model Repeat Measurement*; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet (*Not calculated*); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**4.3.1.3.1.2.1.3 EHP-30-Fragebogen: Domäne „emotionales Wohlbefinden“****a. Domäne „emotionales Wohlbefinden“: Responder-Analyse**

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Domäne „emotionales Wohlbefinden“: Responder-Analyse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 53,3 % bzw. 50,5 % der Patientinnen einer Reduktion um  $\geq 15$  Punkte auf der Skala der Domäne „emotionales Wohlbefinden“. Dies entspricht einer deutlichen Besserung hinsichtlich des emotionalen Wohlbefindens. Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 37,7 % bzw. 36,3 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,412 [1,141; 1,747],  $p = 0,0013$  bzw. 1,386 [1,106; 1,737],  $p = 0,0041$ ).

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt „Endpunkt „Domäne „emotionales Wohlbefinden“: Responder-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Domäne „emotionales Wohlbefinden“: Responder-Analyse						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	113 (53,3)	1,900 [1,285; 2,810]	1,412 [1,141; 1,747]	0,155 [0,062; 0,248]	0,0013
Placebo	212	80 (37,7)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	104 (50,5)	1,803 [1,210; 2,688]	1,386 [1,106; 1,737]	0,140 [0,046; 0,235]	0,0041
Placebo	204	74 (36,3)				
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Die primäre Analyse dieses Endpunktes demonstriert somit über beide Studien hinweg einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

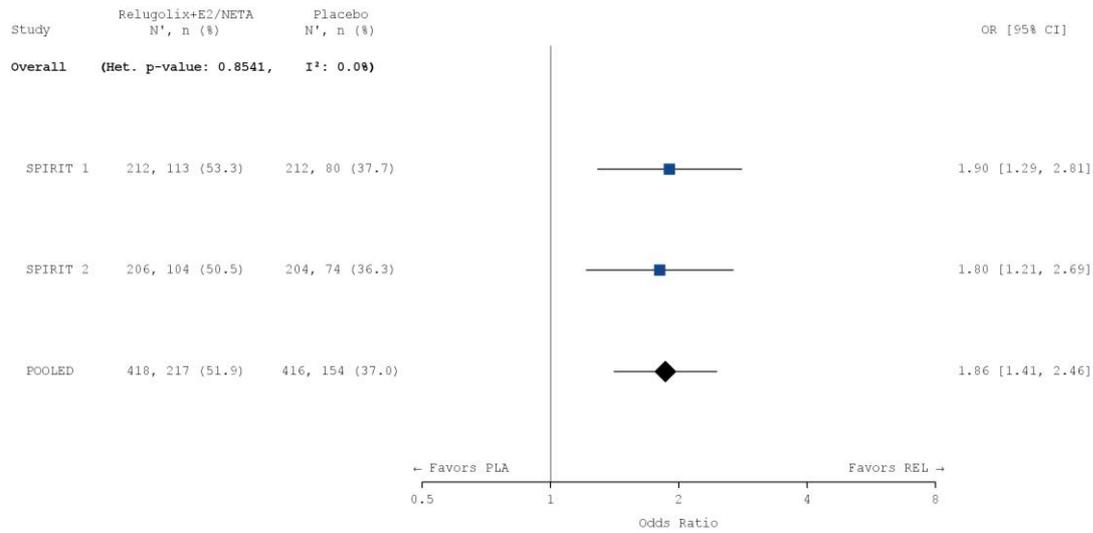
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

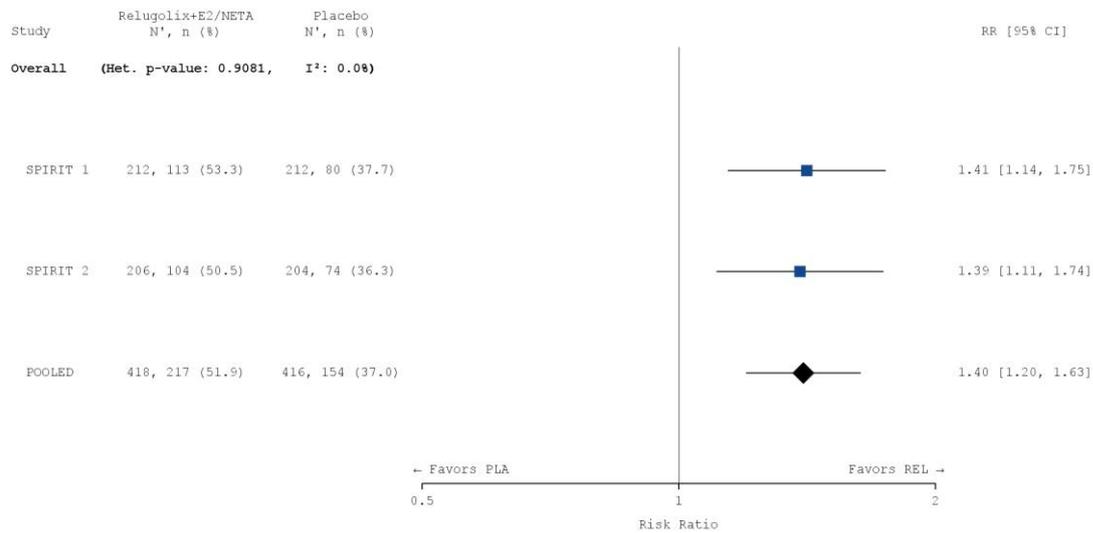
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für diesen Endpunkt (RR [95 % KI]: 1,399 [1,199; 1,634],  $p < 0,0001$ ). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

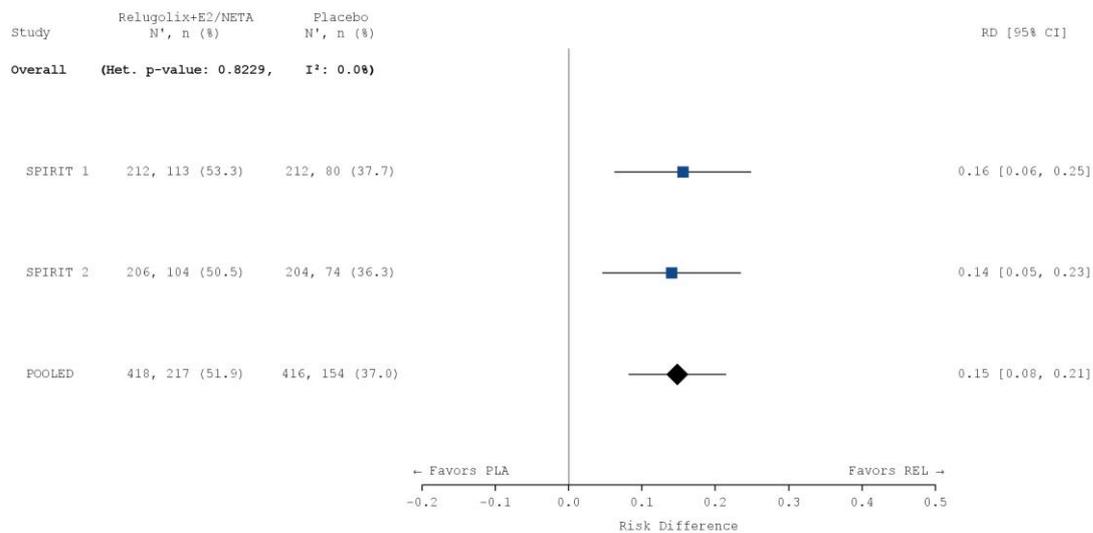
a)



b)



c)



### Abbildung 4-41: Meta-Analyse für den Endpunkt „Domäne „emotionales Wohlbefinden“: Responder-Analyse“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-121: Meta-Analyse für den Endpunkt „Domäne „emotionales Wohlbefinden“: Responder-Analyse“

Domäne „emotionales Wohlbefinden“: Responder-Analyse						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	217 (51,9)	1,858	1,399	0,148	< 0,0001
Placebo	416	154 (37,0)	[1,406; 2,456]	[1,199; 1,634]	[0,082; 0,214]	
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Wert zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Wie auch auf Einzelstudienenebene demonstriert die Meta-Analyse dieses Endpunktes damit insgesamt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der

meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**b. Domäne „emotionales Wohlbefinden“: Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert**

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Domäne „emotionales Wohlbefinden“: Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nachfolgend ist die Reduktion in der Domäne „emotionales Wohlbefinden“ des EHP-30-Fragebogens gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Eine Reduktion stellt dabei eine Verbesserung hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Diese Reduktion beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -22,42 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -18,04 Punkte in SPIRIT 2 (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die Reduktion gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -13,12 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -11,51 Punkte in SPIRIT 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion in der Domäne „emotionales Wohlbefinden“ in den Behandlungsarmen von -9,30 Punkten [-13,44; -5,17] bzw. -6,54 Punkten [-10,27; -2,80] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in SPIRIT 1 und SPIRIT 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p < 0,0001$  bzw.  $p = 0,0006$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in SPIRIT 1 -0,42 [-0,62; -0,21] und in SPIRIT 2 -0,32 [-0,52; -0,12].

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „EHP-30: Emotionales Wohlbefinden – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	208 (98,1)	55,03 (21,684)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	212	208 (98,1)	49,70 (20,326)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	191 (90,1)	33,36 (24,678)	187 (88,2) -20,00 (1,886)	-9,58 [-14,04; -5,11] < 0,0001	-0,44 [-0,65; -0,23]
Placebo	212	189 (89,2)	40,45 (24,693)	186 (87,7) -10,42 (1,885)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	177 (83,5)	27,33 (23,173)	173 (81,6) -24,84 (2,010)	-9,03 [-13,89; -4,17] 0,0003	-0,40 [-0,61; -0,18]
Placebo	212	168 (79,2)	34,40 (25,058)	165 (77,8) -15,81 (2,031)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	193 (91,0)	31,25 (22,997)	189 (89,2) -22,42 (1,790)	-9,30 [-13,44; -5,17] < 0,0001	-0,42 [-0,62; -0,21]
Placebo	212	192 (90,6)	37,76 (22,950)	189 (89,2) -13,12 (1,794)		
<b>SPIRIT 2</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	203 (98,5)	48,19 (21,383)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	204	204 (100,0)	47,28 (22,789)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	188 (91,3)	32,31 (22,413)	185 (89,8) -14,27 (1,600)	-4,33 [-8,35; -0,32] 0,0343	-0,22 [-0,42; -0,02]
Placebo	204	187 (91,7)	35,54 (23,047)	187 (91,7) -9,93 (1,583)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	172 (83,5)	23,91 (22,993)	170 (82,5) -21,82 (1,768)	-8,74 [-13,30; -4,18] 0,0002	-0,41 [-0,63; -0,19]
Placebo	204	162 (79,4)	31,51 (24,748)	162 (79,4) -13,08 (1,774)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	190 (92,2)	28,77 (20,723)	187 (90,8) -18,04 (1,508)	-6,54 [-10,27; -2,80] 0,0006	-0,32 [-0,52; -0,12]
Placebo	204	189 (92,6)	34,56 (22,316)	189 (92,6) -11,51 (1,495)		

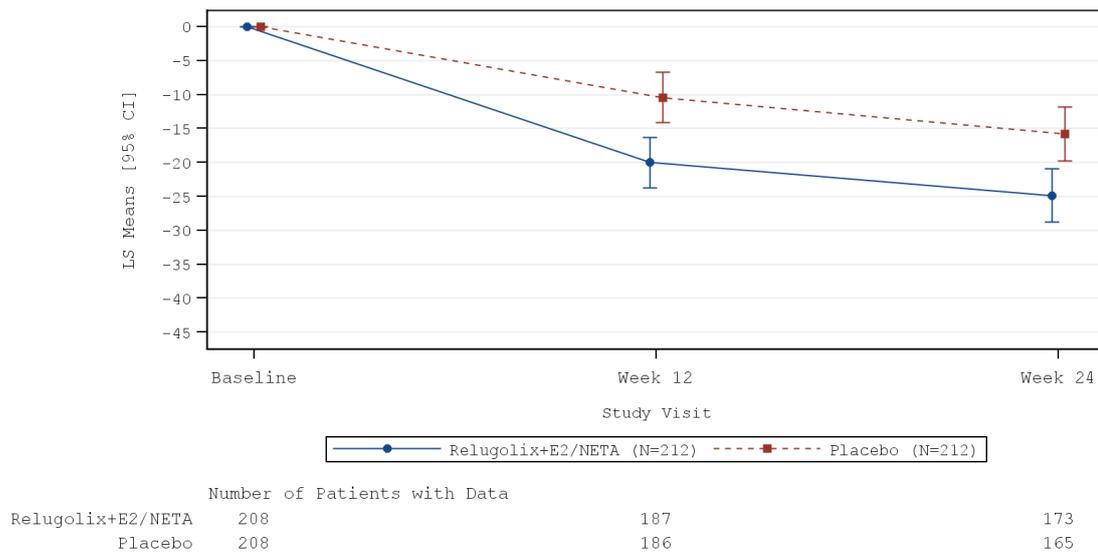
<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet.

<sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte

<sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed effect Model Repeat Measurement*; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet (*Not calculated*); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

a)



b)

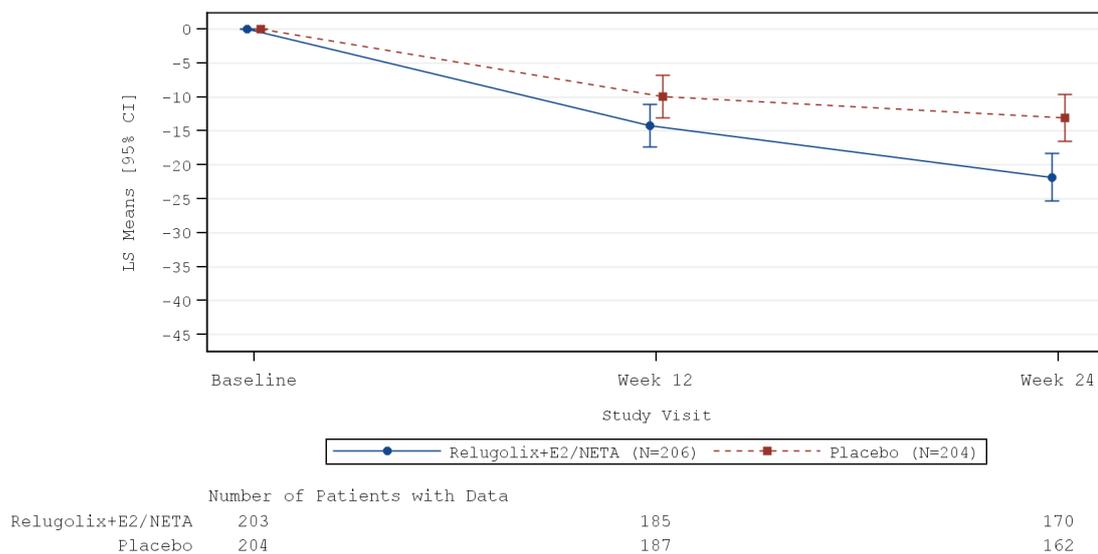


Abbildung 4-42: EHP-30: emotionales Wohlbefinden – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

a) SPIRIT 1, b) SPIRIT 2, CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

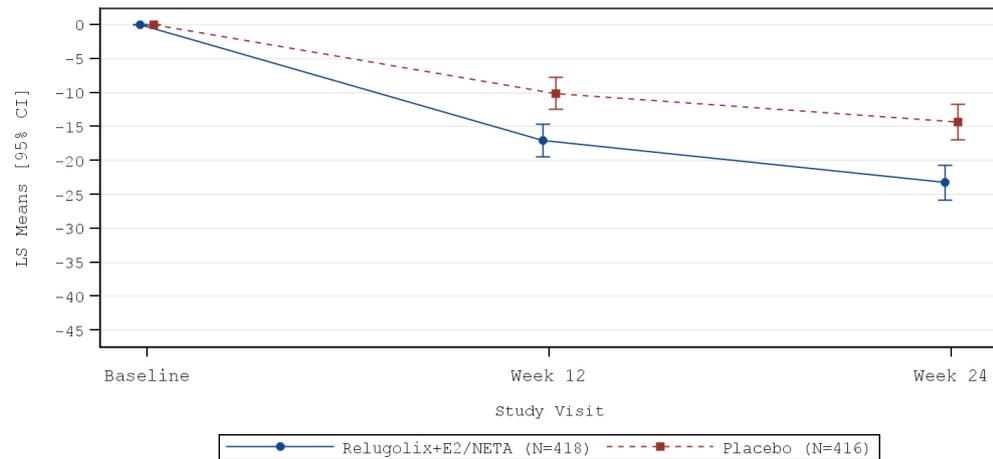
### Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes

Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0 \%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Die Reduktion in der Domäne „emotionales Wohlbefinden“ des EHP-30-Fragebogens gegenüber dem Ausgangswert beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -20,17 Punkte (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die Reduktion bei den Patientinnen unter Placebo nur -12,23 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der Reduktion in der Domäne „emotionales Wohlbefinden“ in den Behandlungsarmen von -7,94 Punkten [-10,71; -5,17] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p < 0,0001$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei -0,37 [-0,52; -0,23]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g damit vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen. Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

a)



	Number of Patients with Data		
Relugolix+E2/NETA	411	372	343
Placebo	412	373	327

b)

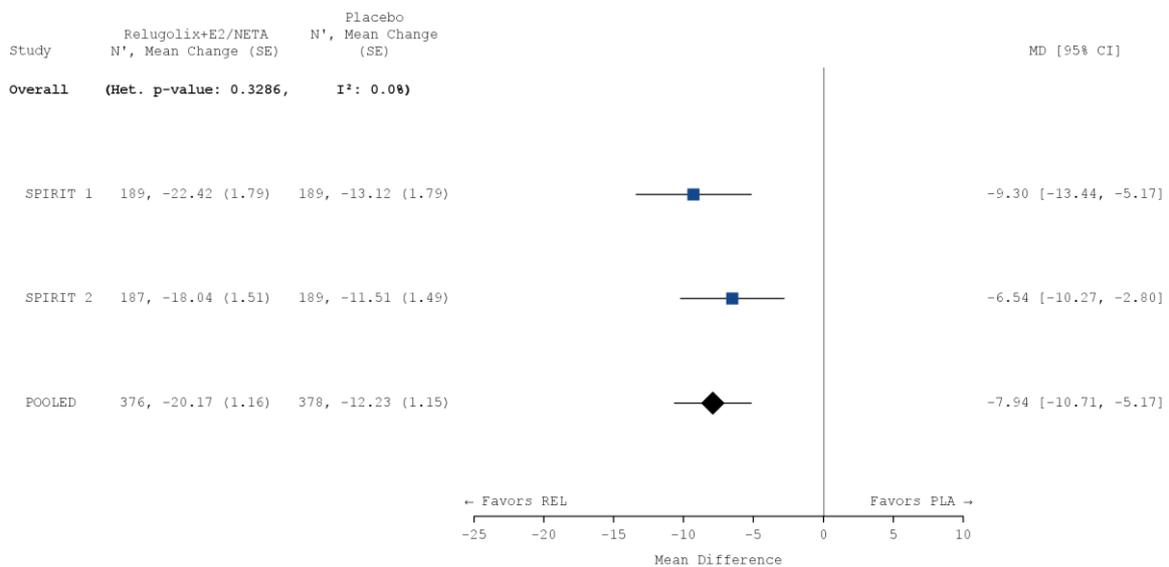


Abbildung 4-43: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: emotionales Wohlbefinden – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet.

a) Liniendiagramm. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

b) Forest Plot

CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-123: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: emotionales Wohlbefinden – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	411 (98,3)	51,65 (21,780)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	416	412 (99,0)	48,50 (21,588)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	379 (90,7)	32,84 (23,556)	372 (89,0) -17,07 (1,227)	-6,97 [-9,96; -3,98] < 0,0001	-0,34 [-0,48; -0,19]
Placebo	416	376 (90,4)	38,01 (23,983)	373 (89,7) -10,10 (1,219)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	349 (83,5)	25,64 (23,115)	343 (82,1) -23,27 (1,327)	-8,91 [-12,22; -5,59] < 0,0001	-0,40 [-0,56; -0,25]
Placebo	416	330 (79,3)	32,98 (24,911)	327 (78,6) -14,36 (1,334)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	383 (91,6)	30,02 (21,905)	376 (90,0) -20,17 (1,158)	-7,94 [-10,71; -5,17] < 0,0001	-0,37 [-0,52; -0,23]
Placebo	416	381 (91,6)	36,17 (22,665)	378 (90,9) -12,23 (1,153)		

<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet.

<sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte

<sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed effect Model Repeat Measurement*; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet (*Not calculated*); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**4.3.1.3.1.2.1.4 EHP-30-Fragebogen: Domäne „soziales Umfeld“****a. Domäne „soziales Umfeld“: Responder-Analyse**

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Domäne „soziales Umfeld“: Responder-Analyse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 55,2 % bzw. 50,0 % der Patientinnen einer Reduktion um  $\geq 15$  Punkte auf der Skala der Domäne „soziales Umfeld“. Dies entspricht einer deutlichen Besserung hinsichtlich dieses Aspektes für die Patientinnen. Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 37,3 % bzw. 37,7 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,479 [1,198; 1,825],  $p = 0,0002$  bzw. 1,335 [1,074; 1,661],  $p = 0,0087$ ).

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt „Domäne „soziales Umfeld“: Responder-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Domäne „soziales Umfeld“: Responder-Analyse						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	117 (55,2)	2,105 [1,420; 3,121]	1,479 [1,198; 1,825]	0,178 [0,086; 0,271]	0,0002
Placebo	212	79 (37,3)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	103 (50,0)	1,707 [1,140; 2,557]	1,335 [1,074; 1,661]	0,126 [0,033; 0,219]	0,0087
Placebo	204	77 (37,7)				
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Die primäre Analyse dieses Endpunktes demonstriert somit über beide Studien hinweg einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

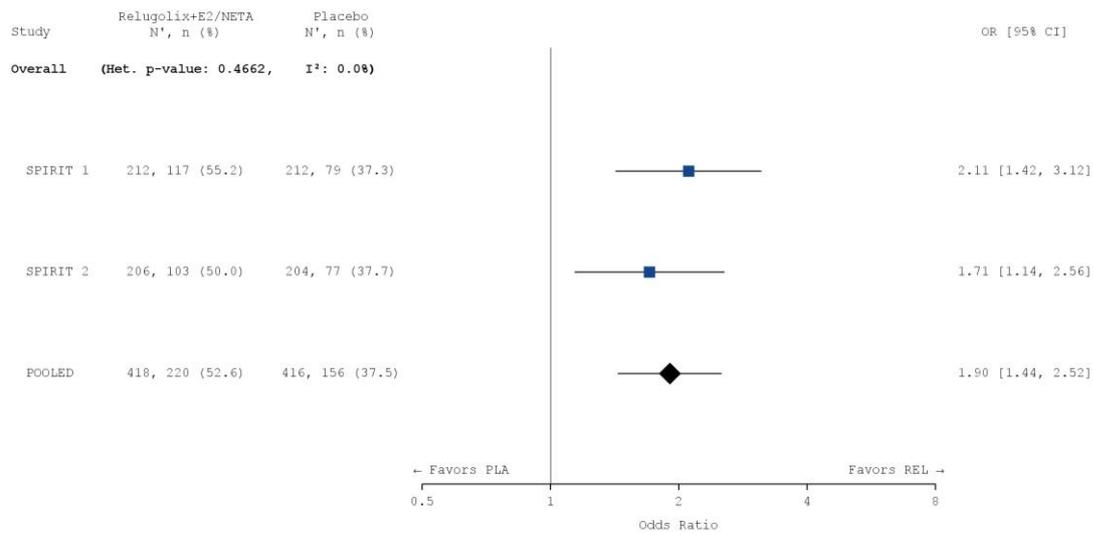
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

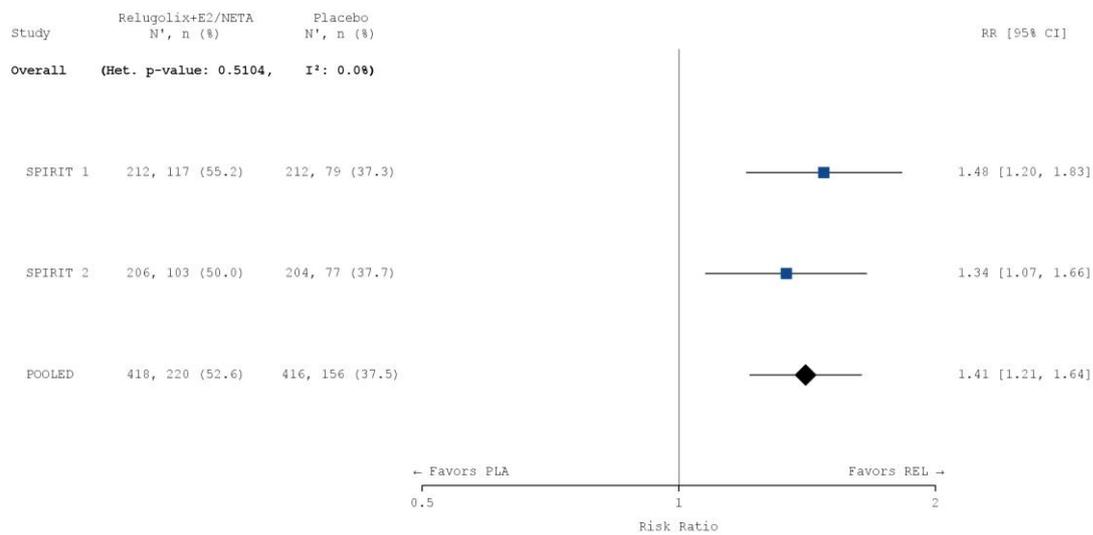
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für diesen Endpunkt (RR [95 % KI]: 1,408 [1,210; 1,638],  $p < 0,0001$ ). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

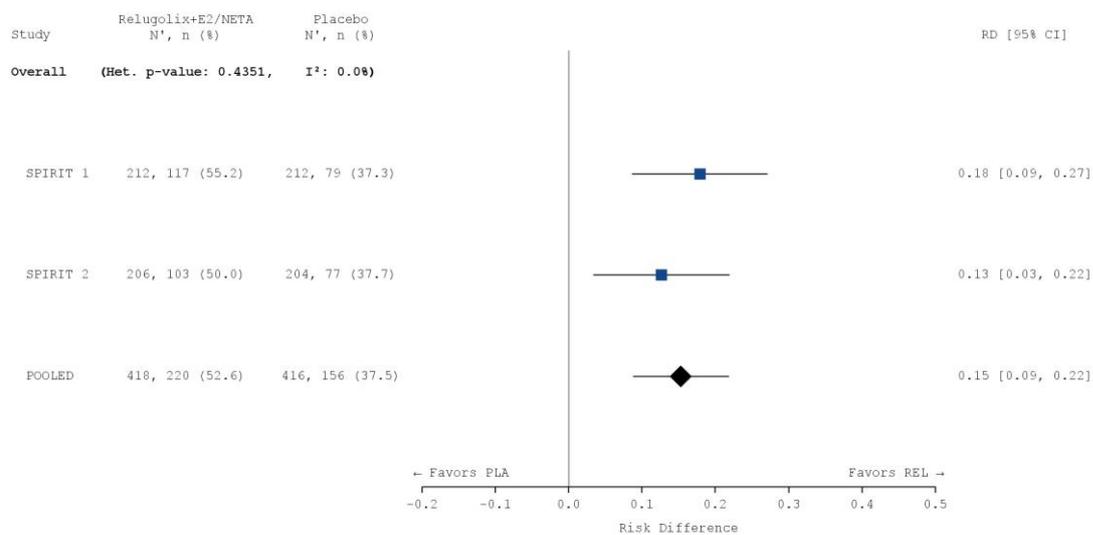
a)



b)



c)



#### Abbildung 4-44: Meta-Analyse für den Endpunkt „Domäne „soziales Umfeld“: Responder-Analyse“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-125: Meta-Analyse für den Endpunkt „Domäne „soziales Umfeld“: Responder-Analyse“

Domäne „soziales Umfeld“: Responder-Analyse						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	220 (52,6)	1,902	1,408	0,153	< 0,0001
Placebo	416	156 (37,5)	[1,435; 2,521]	[1,210; 1,638]	[0,087; 0,218]	
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Wert zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Wie auch auf Einzelstudienenebene demonstriert die Meta-Analyse dieses Endpunktes damit insgesamt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

#### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der

meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**b. Domäne „soziales Umfeld“: Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert**

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Domäne „soziales Umfeld“: Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nachfolgend ist die Reduktion in der Domäne „soziales Umfeld“ des EHP-30-Fragebogens gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Eine Reduktion stellt dabei eine Verbesserung hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Diese Reduktion beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -24,00 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -17,21 Punkte in SPIRIT 2 (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die Reduktion gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -15,07 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -10,75 Punkte in SPIRIT 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion in der Domäne „soziales Umfeld“ in den Behandlungsarmen von -8,93 Punkten [-13,42; -4,45] bzw. -6,46 Punkten [-10,75; -2,18] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in SPIRIT 1 und SPIRIT 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p < 0,0001$  bzw.  $p = 0,0032$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in SPIRIT 1 -0,36 [-0,57; -0,16] und in SPIRIT 2 -0,28 [-0,48; -0,07].

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt „EHP-30: Soziales Umfeld – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

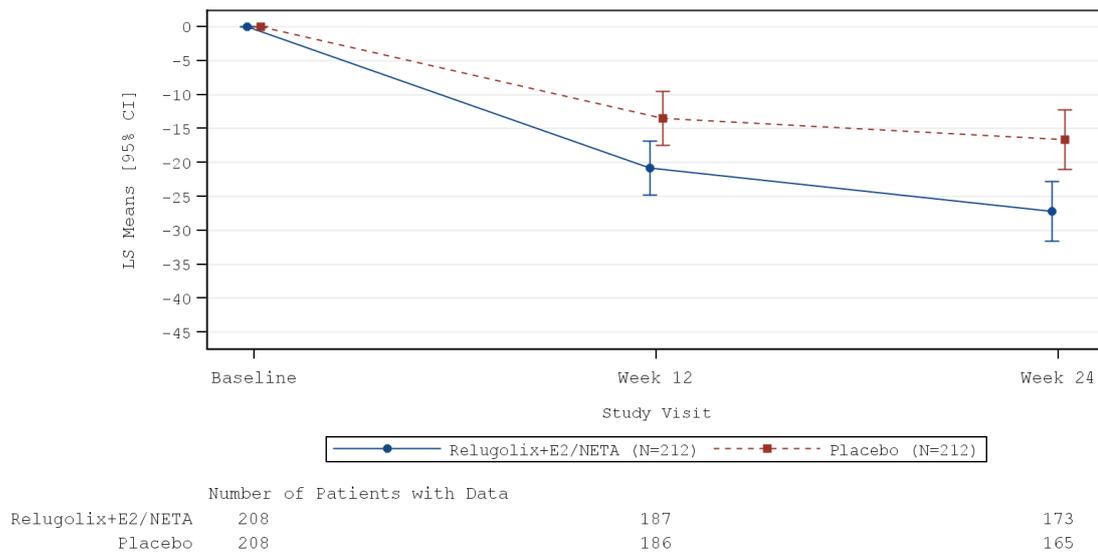
Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
<i>Baseline</i>						
Relugolix+E2/NETA	212	208 (98,1)	55,71 (25,167)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	212	208 (98,1)	52,22 (25,396)	NC (NC) NC (NC)		
<i>Woche 12</i>						
Relugolix+E2/NETA	212	191 (90,1)	32,40 (27,620)	187 (88,2) -20,83 (2,035)	-7,30 [-12,09; -2,52] 0,0029	-0,31 [-0,52; -0,11]
Placebo	212	189 (89,2)	38,76 (28,196)	186 (87,7) -13,53 (2,022)		
<i>Woche 24/Ende der Behandlung</i>						
Relugolix+E2/NETA	212	177 (83,5)	25,04 (25,610)	173 (81,6) -27,17 (2,228)	-10,57 [-15,97; -5,16] 0,0001	-0,41 [-0,63; -0,20]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Placebo	212	168 (79,2)	34,90 (30,121)	165 (77,8) -16,60 (2,242)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	193 (91,0)	29,66 (25,322)	189 (89,2) -24,00 (1,950)	-8,93 [-13,42; -4,45] 0,0001	-0,36 [-0,57; -0,16]
Placebo	212	192 (90,6)	36,95 (26,953)	189 (89,2) -15,07 (1,943)		
<b>SPIRIT 2</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	203 (98,5)	50,49 (26,614)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	204	204 (100,0)	51,29 (26,601)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	188 (91,3)	34,71 (26,971)	185 (89,8) -13,15 (1,876)	-4,76 [-9,47; -0,04] 0,0480	-0,21 [-0,41; 0,00]
Placebo	204	187 (91,7)	39,37 (28,748)	187 (91,7) -8,39 (1,855)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	172 (83,5)	25,76 (27,089)	170 (82,5) -21,28 (1,971)	-8,17 [-13,21; -3,13] 0,0016	-0,35 [-0,56; -0,13]
Placebo	204	162 (79,4)	33,83 (29,138)	162 (79,4) -13,10 (1,972)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	190 (92,2)	30,97 (25,096)	187 (90,8) -17,21 (1,736)	-6,46 [-10,75; -2,18] 0,0032	-0,28 [-0,48; -0,07]
Placebo	204	189 (92,6)	37,71 (27,545)	189 (92,6) -10,75 (1,718)		

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<p><sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet.</p> <p><sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte</p> <p><sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, <i>Treatment-by-Visit Interaction</i>, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo. KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet (<i>Not calculated</i>); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.</p>						

a)



b)

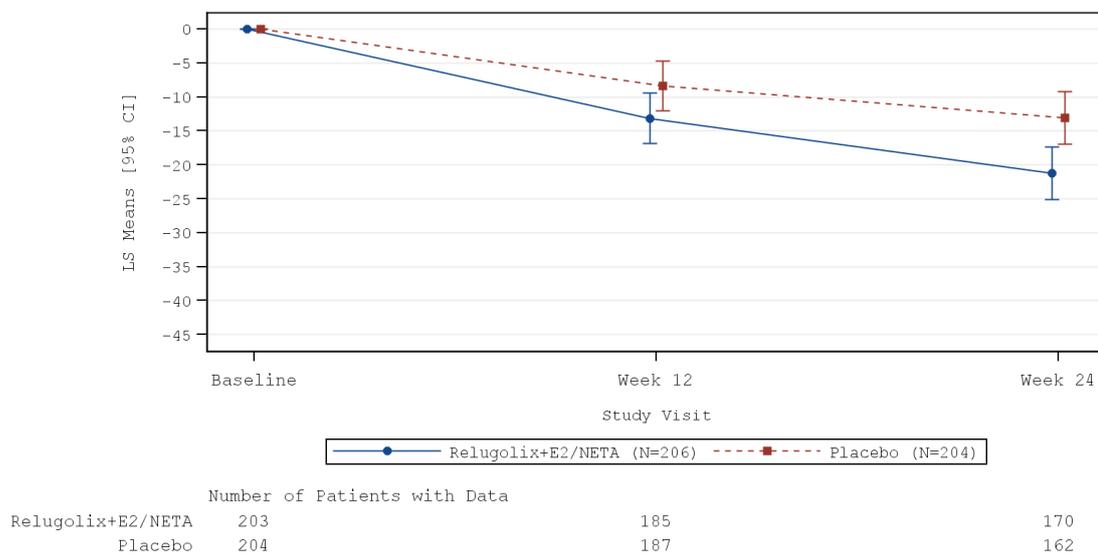


Abbildung 4-45: EHP-30: soziales Umfeld – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

a) SPIRIT 1, b) SPIRIT 2, CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

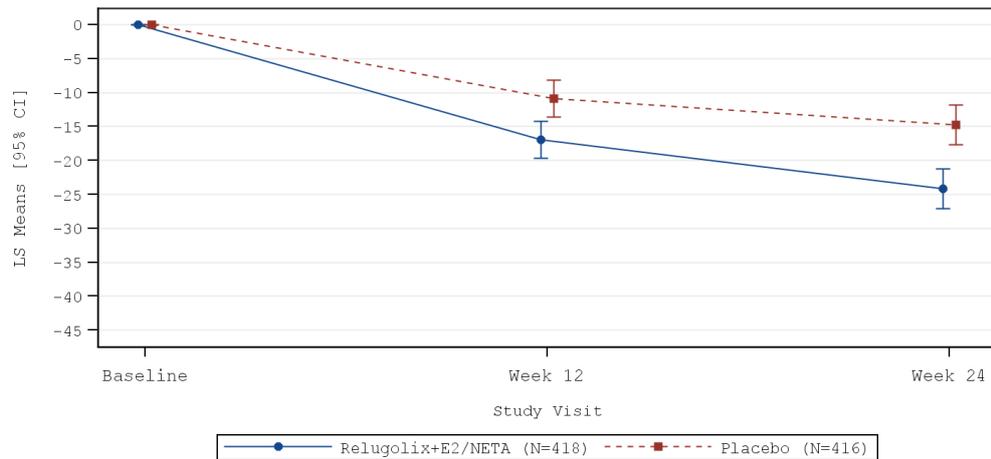
### Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes

Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Die Reduktion in der Domäne „soziales Umfeld“ des EHP-30-Fragebogens gegenüber dem Ausgangswert beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -20,53 Punkte (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die Reduktion bei den Patientinnen unter Placebo nur -12,80 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der Reduktion in der Domäne „soziales Umfeld“ in den Behandlungsarmen von -7,73 Punkten [-10,83; -4,64] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p < 0,0001$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei -0,32 [-0,47; -0,18].

a)



	Number of Patients with Data		
Relugolix+E2/NETA	411	372	343
Placebo	412	373	327

b)

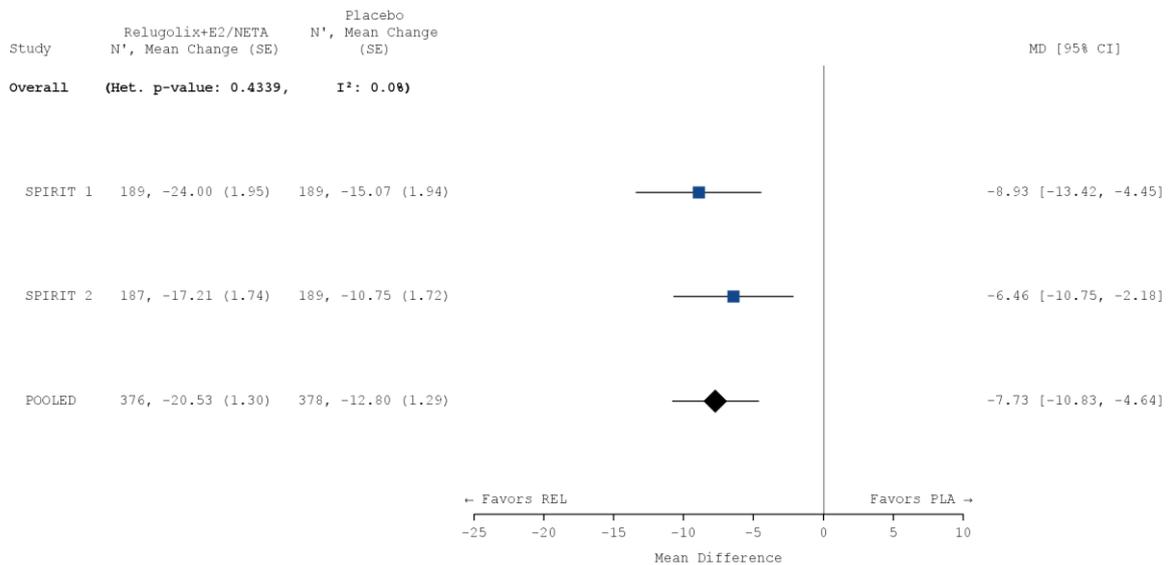


Abbildung 4-46: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: soziales Umfeld – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet.

a) Liniendiagramm. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

b) Forest Plot

CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-127: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: soziales Umfeld – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	411 (98,3)	53,13 (25,992)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	416	412 (99,0)	51,76 (25,972)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	379 (90,7)	33,54 (27,289)	372 (89,0) -16,92 (1,375)	-6,05 [-9,39; -2,70] 0,0004	-0,26 [-0,40; -0,12]
Placebo	416	376 (90,4)	39,06 (28,436)	373 (89,7) -10,87 (1,362)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	349 (83,5)	25,39 (26,314)	343 (82,1) -24,15 (1,481)	-9,42 [-13,11; -5,73] < 0,0001	-0,38 [-0,53; -0,23]
Placebo	416	330 (79,3)	34,38 (29,602)	327 (78,6) -14,72 (1,485)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	383 (91,6)	30,31 (25,186)	376 (90,0) -20,53 (1,297)	-7,73 [-10,83; -4,64] < 0,0001	-0,32 [-0,47; -0,18]
Placebo	416	381 (91,6)	37,33 (27,215)	378 (90,9) -12,80 (1,287)		

<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet.

<sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte

<sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo. KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed effect Model Repeat Measurement*; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet (*Not calculated*); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**4.3.1.3.1.2.1.5 EHP-30-Fragebogen: Domäne „Selbstbild“****a. Domäne „Selbstbild“: Responder-Analyse**

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Domäne „Selbstbild“: Responder-Analyse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 49,5 % bzw. 51,9 % der Patientinnen einer Reduktion um  $\geq 15$  Punkte auf der Skala der Domäne „Selbstbild“, dies entspricht einer deutlichen Verbesserung hinsichtlich des Selbstbildes der Patientinnen. Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 35,4 % bzw. 38,2 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,401 [1,118; 1,755],  $p = 0,0030$  bzw. 1,352 [1,087; 1,681],  $p = 0,0062$ ).

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt „Domäne „Selbstbild“: Responder-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Domäne „Selbstbild“: Responder-Analyse						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	105 (49,5)	1,804 [1,219; 2,671]	1,401 [1,118; 1,755]	0,142 [0,049; 0,234]	0,0030
Placebo	212	75 (35,4)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	107 (51,9)	1,747 [1,178; 2,591]	1,352 [1,087; 1,681]	0,135 [0,040; 0,231]	0,0062
Placebo	204	78 (38,2)				
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Die primäre Analyse dieses Endpunktes demonstriert somit über beide Studien hinweg einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

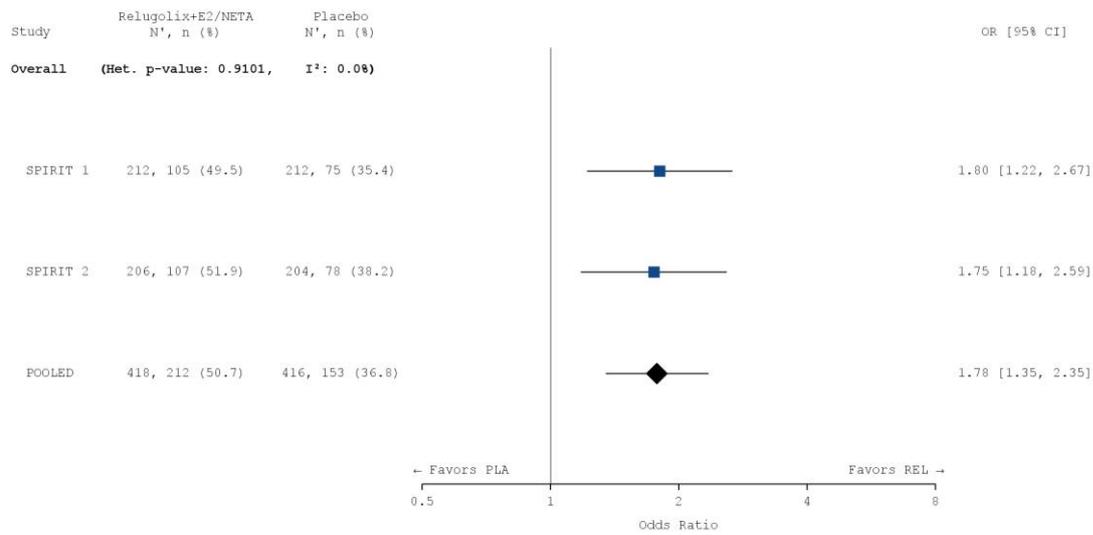
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

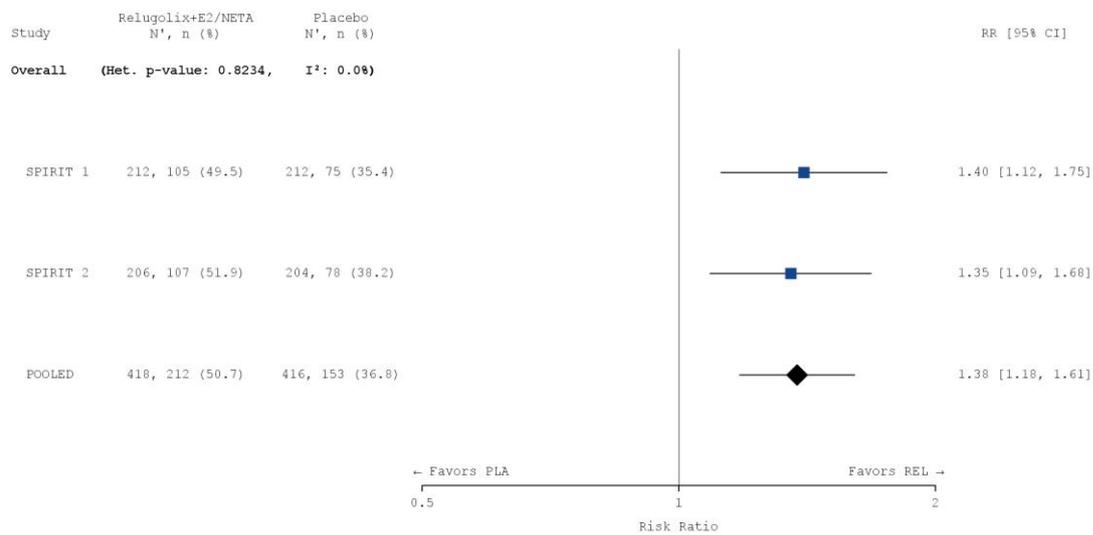
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für diesen Endpunkt (RR [95 % KI]: 1,376 [1,176; 1,609],  $p < 0,0001$ ). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

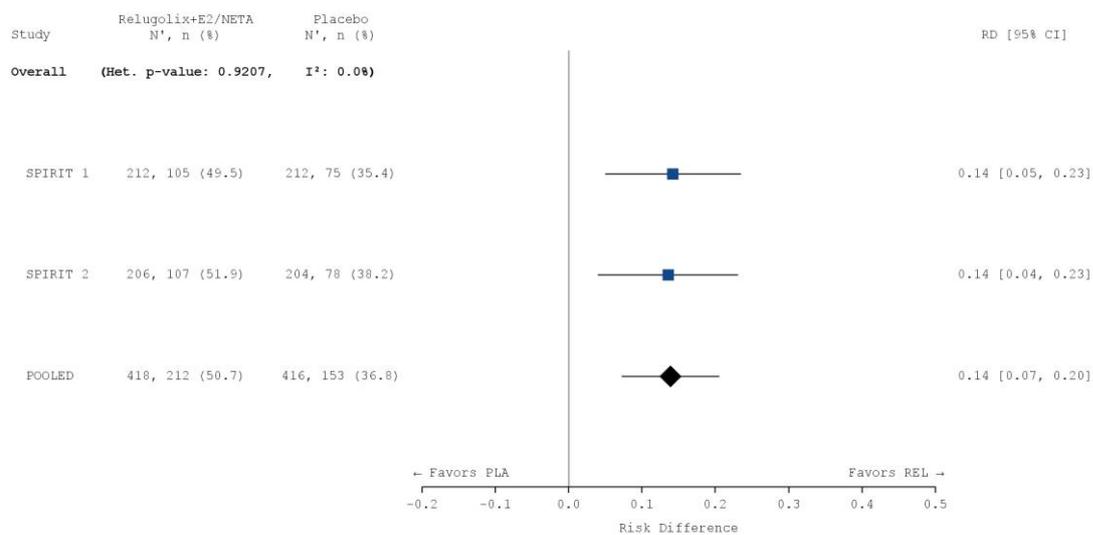
a)



b)



c)



### Abbildung 4-47: Meta-Analyse für den Endpunkt „Domäne „Selbstbild“: Responder-Analyse“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-129: Meta-Analyse für den Endpunkt „Domäne „Selbstbild“: Responder-Analyse“

Domäne „Selbstbild“: Responder-Analyse						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	212 (50,7)	1,777 [1,346; 2,346]	1,376 [1,176; 1,609]	0,139 [0,072; 0,205]	< 0,0001
Placebo	416	153 (36,8)				
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Wert zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Wie auch auf Einzelstudienenebene demonstriert die Meta-Analyse dieses Endpunktes damit insgesamt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der

meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**b. Domäne „Selbstbild“: Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert**

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Domäne „Selbstbild“: Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nachfolgend ist die Reduktion in der Domäne „Selbstbild“ des EHP-30-Fragebogens gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Eine Reduktion stellt dabei eine Verbesserung hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Diese Reduktion beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -19,56 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -19,01 Punkte in SPIRIT 2 (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die Reduktion gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -8,98 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -10,76 Punkte in SPIRIT 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion in der Domäne „Selbstbild“ in den Behandlungsarmen von -10,58 Punkten [-15,19; -5,97] bzw. -8,25 Punkten [-12,55; -3,96] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in SPIRIT 1 und SPIRIT 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p < 0,0001$  bzw.  $p = 0,0002$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in SPIRIT 1 -0,43 [-0,63; -0,22] und in SPIRIT 2 -0,35 [-0,56; -0,15].

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt „EHP-30: Selbstbild – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

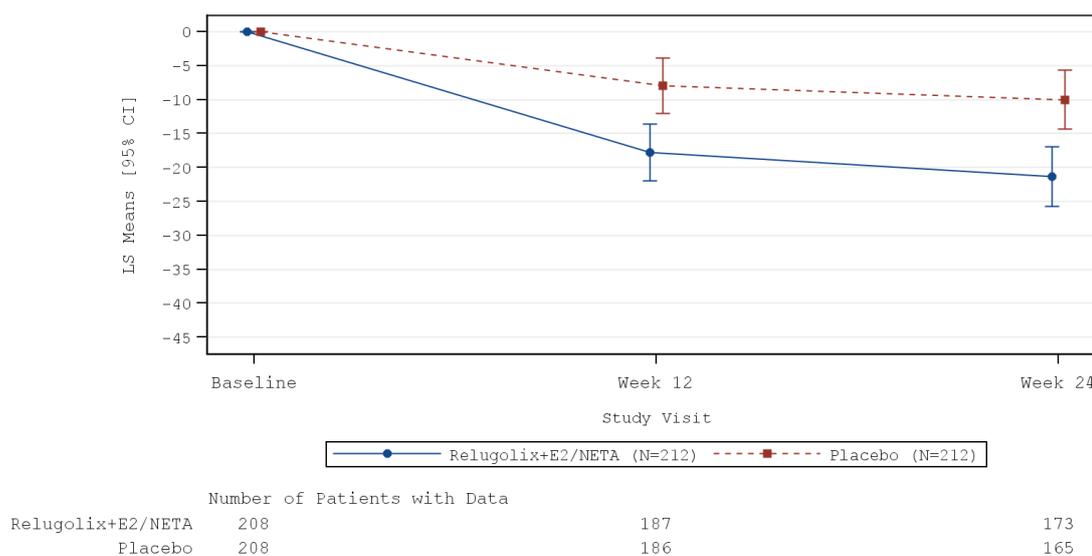
Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
<i>Baseline</i>						
Relugolix+E2/NETA	212	208 (98,1)	51,88 (25,736)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	212	208 (98,1)	48,44 (27,325)	NC (NC) NC (NC)		
<i>Woche 12</i>						
Relugolix+E2/NETA	212	191 (90,1)	31,41 (27,822)	187 (88,2) -17,79 (2,107)	-9,83 [-14,79; -4,88] 0,0001	-0,41 [-0,61; -0,20]
Placebo	212	189 (89,2)	39,73 (28,153)	186 (87,7) -7,96 (2,091)		
<i>Woche 24/Ende der Behandlung</i>						
Relugolix+E2/NETA	212	177 (83,5)	26,27 (26,848)	173 (81,6) -21,33 (2,220)	-11,33 [-16,65; -6,02] < 0,0001	-0,45 [-0,67; -0,23]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Placebo	212	168 (79,2)	36,81 (28,715)	165 (77,8) -10,00 (2,227)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	193 (91,0)	29,88 (26,403)	189 (89,2) -19,56 (2,008)	-10,58 [-15,19; -5,97] < 0,0001	-0,43 [-0,63; -0,22]
Placebo	212	192 (90,6)	38,48 (26,923)	189 (89,2) -8,98 (1,996)		
<b>SPIRIT 2</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	203 (98,5)	49,75 (27,274)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	204	204 (100,0)	47,22 (27,040)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	188 (91,3)	33,64 (28,301)	185 (89,8) -14,15 (1,882)	-5,59 [-10,32; -0,87] 0,0204	-0,24 [-0,45; -0,04]
Placebo	204	187 (91,7)	37,43 (28,704)	187 (91,7) -8,55 (1,856)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	172 (83,5)	22,63 (26,190)	170 (82,5) -23,88 (1,990)	-10,91 [-16,01; -5,82] < 0,0001	-0,46 [-0,67; -0,24]
Placebo	204	162 (79,4)	32,61 (29,756)	162 (79,4) -12,97 (1,990)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	190 (92,2)	29,23 (25,897)	187 (90,8) -19,01 (1,740)	-8,25 [-12,55; -3,96] 0,0002	-0,35 [-0,56; -0,15]
Placebo	204	189 (92,6)	35,78 (27,332)	189 (92,6) -10,76 (1,718)		

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<p><sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet.</p> <p><sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte</p> <p><sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, <i>Treatment-by-Visit Interaction</i>, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo. KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet (<i>Not calculated</i>); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.</p>						

a)



b)

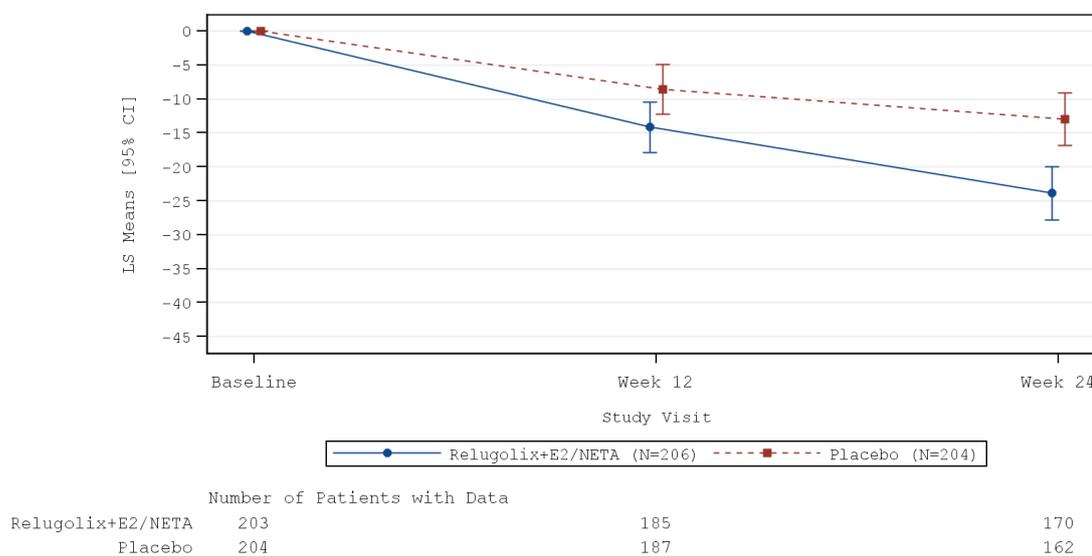


Abbildung 4-48: EHP-30: Selbstbild – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

a) SPIRIT 1, b) SPIRIT 2, CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

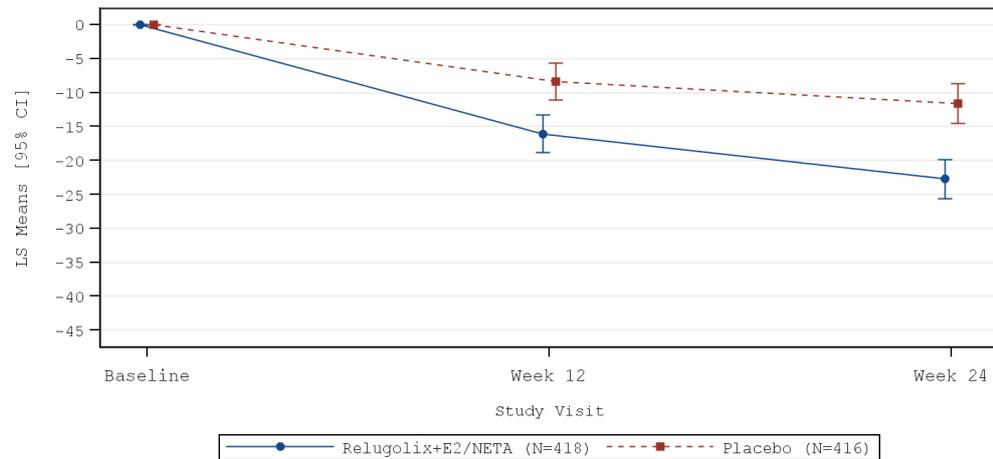
### Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes

Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Die Reduktion in der Domäne „Selbstbild“ des EHP-30-Fragebogens gegenüber dem Ausgangswert beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -19,40 Punkte (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die Reduktion bei den Patientinnen unter Placebo nur -9,97 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der Reduktion in der Domäne „Selbstbild“ in den Behandlungsarmen von -9,43 Punkten [-12,57; -6,29] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p < 0,0001$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei -0,39 [-0,54; -0,25]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g damit vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen. Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

a)



	Number of Patients with Data		
Relugolix+E2/NETA	411	372	343
Placebo	412	373	327

b)

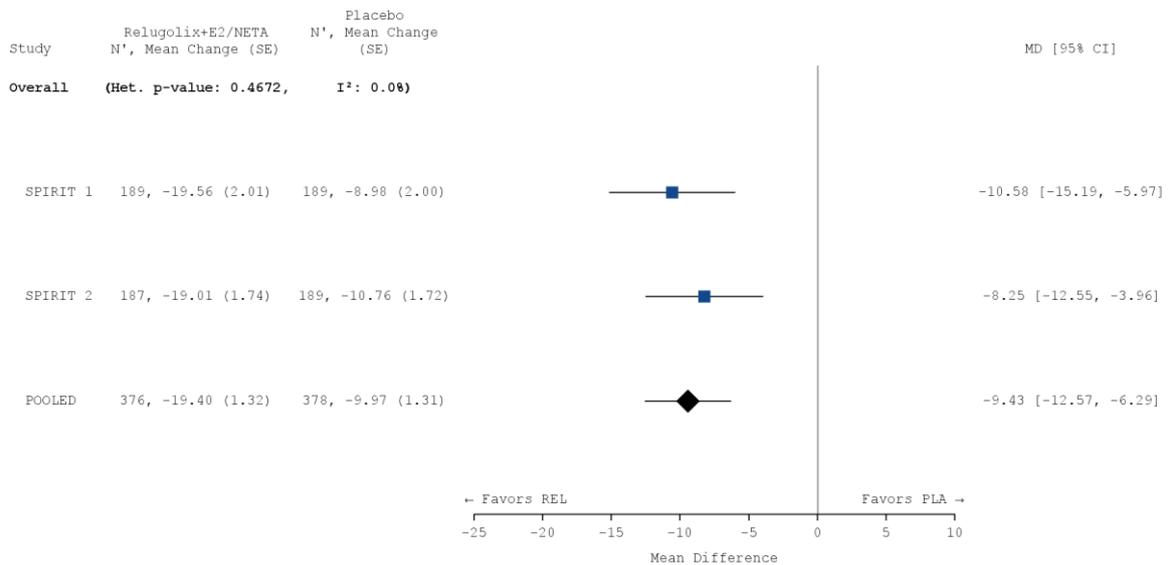


Abbildung 4-49: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: Selbstbild – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet.

a) Liniendiagramm. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

b) Forest Plot

CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-131: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: Selbstbild – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	411 (98,3)	50,83 (26,496)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	416	412 (99,0)	47,84 (27,158)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	379 (90,7)	32,52 (28,046)	372 (89,0) -16,08 (1,406)	-7,73 [-11,15; -4,30] < 0,0001	-0,33 [-0,47; -0,18]
Placebo	416	376 (90,4)	38,59 (28,414)	373 (89,7) -8,35 (1,391)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	349 (83,5)	24,47 (26,551)	343 (82,1) -22,73 (1,480)	-11,14 [-14,81; -7,47] < 0,0001	-0,45 [-0,61; -0,30]
Placebo	416	330 (79,3)	34,75 (29,261)	327 (78,6) -11,60 (1,481)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	383 (91,6)	29,56 (26,121)	376 (90,0) -19,40 (1,318)	-9,43 [-12,57; -6,29] < 0,0001	-0,39 [-0,54; -0,25]
Placebo	416	381 (91,6)	37,14 (27,125)	378 (90,9) -9,97 (1,305)		

<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet.

<sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte

<sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed effect Model Repeat Measurement*; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet (*Not calculated*); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**4.3.1.3.1.2.1.6 EHP-30-Fragebogen: Gesamtbewertung****a. Gesamtbewertung: Responder-Analyse**

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtbewertung: Responder-Analyse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 61,8 % bzw. 60,7 % der Patientinnen einer Reduktion um  $\geq 15$  Punkte auf der Gesamtbewertung, dies entspricht einer deutlichen Verbesserung hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die betroffenen Patientinnen. Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 41,0 % bzw. 44,6 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,506 [1,244; 1,823],  $p < 0,0001$  bzw. 1,351 [1,121; 1,628],  $p = 0,0013$ ).

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtbewertung: Responder-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtbewertung: Responder-Analyse						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	131 (61,8)	2,362 [1,593; 3,503]	1,506 [1,244; 1,823]	0,208 [0,115; 0,300]	< 0,0001
Placebo	212	87 (41,0)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	125 (60,7)	1,934 [1,299; 2,880]	1,351 [1,121; 1,628]	0,158 [0,063; 0,252]	0,0013
Placebo	204	91 (44,6)				
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Die primäre Analyse dieses Endpunktes demonstriert somit über beide Studien hinweg einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

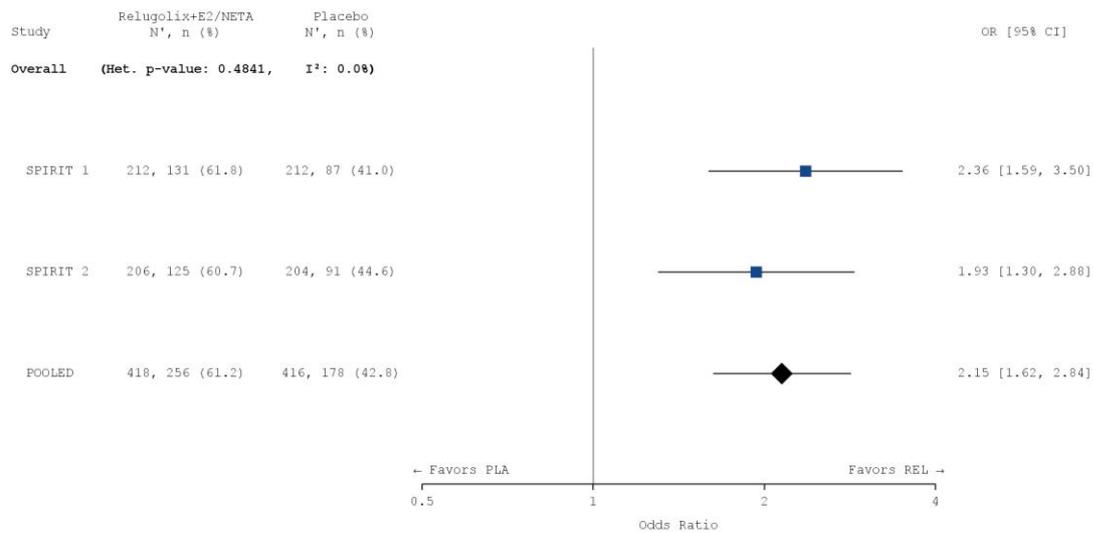
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

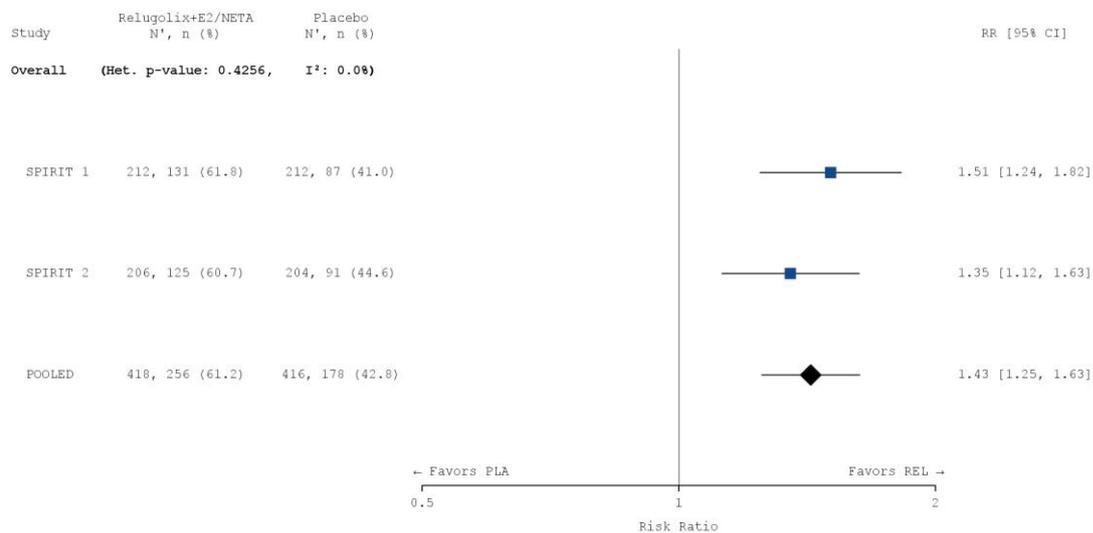
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für diesen Endpunkt (RR [95 % KI]: 1,426 [1,248; 1,630],  $p < 0,0001$ ). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

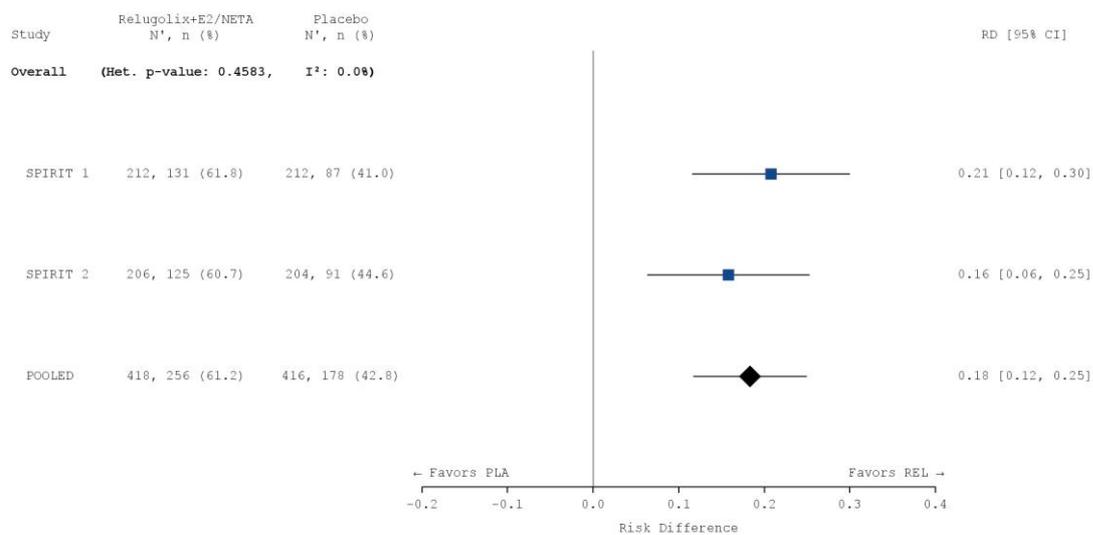
a)



b)



c)



**Abbildung 4-50: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesamtbewertung: Responder-Analyse“**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-133: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesamtbewertung: Responder-Analyse“

<b>Gesamtbewertung: Responder-Analyse</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup> [95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup> [95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	256 (61,2)	2,146	1,426	0,183	< 0,0001
Placebo	416	178 (42,8)	[1,622; 2,838]	[1,248; 1,630]	[0,117; 0,249]	
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Wert zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Wie auch auf Einzelstudienoberfläche demonstriert die Meta-Analyse dieses Endpunktes damit insgesamt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

**Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**b. Gesamtbewertung: Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert**

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtbewertung: Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nachfolgend ist die Reduktion in der Gesamtbewertung des EHP-30-Fragebogens gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Eine Reduktion stellt dabei eine Verbesserung hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Diese Reduktion beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -28,63 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -24,84 Punkte in SPIRIT 2 (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die Reduktion gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -15,99 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -14,85 Punkte in SPIRIT 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion in der Gesamtbewertung in den Behandlungsarmen von -12,63 Punkten [-16,51; -8,76] bzw. -9,99 Punkten [-13,54; -6,45] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in SPIRIT 1 und SPIRIT 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p < 0,0001$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in SPIRIT 1 -0,62 [-0,83; -0,41] und in SPIRIT 2 -0,52 [-0,73; -0,32]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g für beide Studien vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen.

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt „EHP-30: Gesamtbewertung – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	208 (98,1)	58,38 (16,941)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	212	208 (98,1)	54,71 (16,617)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	191 (90,1)	30,48 (22,081)	187 (88,2) -26,01 (1,717)	-11,87 [-15,88; -7,87] < 0,0001	-0,61 [-0,81; -0,40]
Placebo	212	189 (89,2)	40,87 (22,269)	186 (87,7) -14,14 (1,703)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	177 (83,5)	24,19 (21,335)	173 (81,6) -31,24 (1,853)	-13,40 [-17,85; -8,95] < 0,0001	-0,63 [-0,85; -0,41]
Placebo	212	168 (79,2)	36,29 (23,604)	165 (77,8) -17,85 (1,856)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	193 (91,0)	28,20 (21,263)	189 (89,2) -28,63 (1,681)	-12,63 [-16,51; -8,76] < 0,0001	-0,62 [-0,83; -0,41]
Placebo	212	192 (90,6)	38,92 (21,647)	189 (89,2) -15,99 (1,670)		
<b>SPIRIT 2</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	203 (98,5)	54,33 (18,049)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	204	204 (100,0)	53,06 (18,189)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	188 (91,3)	31,13 (20,905)	185 (89,8) -21,06 (1,515)	-8,89 [-12,68; -5,09] < 0,0001	-0,48 [-0,69; -0,27]
Placebo	204	187 (91,7)	39,00 (21,527)	187 (91,7) -12,17 (1,496)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	172 (83,5)	22,65 (21,009)	170 (82,5) -28,62 (1,640)	-11,10 [-15,31; -6,90] < 0,0001	-0,56 [-0,78; -0,34]
Placebo	204	162 (79,4)	33,08 (23,176)	162 (79,4) -17,52 (1,641)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	190 (92,2)	27,65 (19,775)	187 (90,8) -24,84 (1,432)	-9,99 [-13,54; -6,45] < 0,0001	-0,52 [-0,73; -0,32]
Placebo	204	189 (92,6)	37,09 (20,866)	189 (92,6) -14,85 (1,417)		

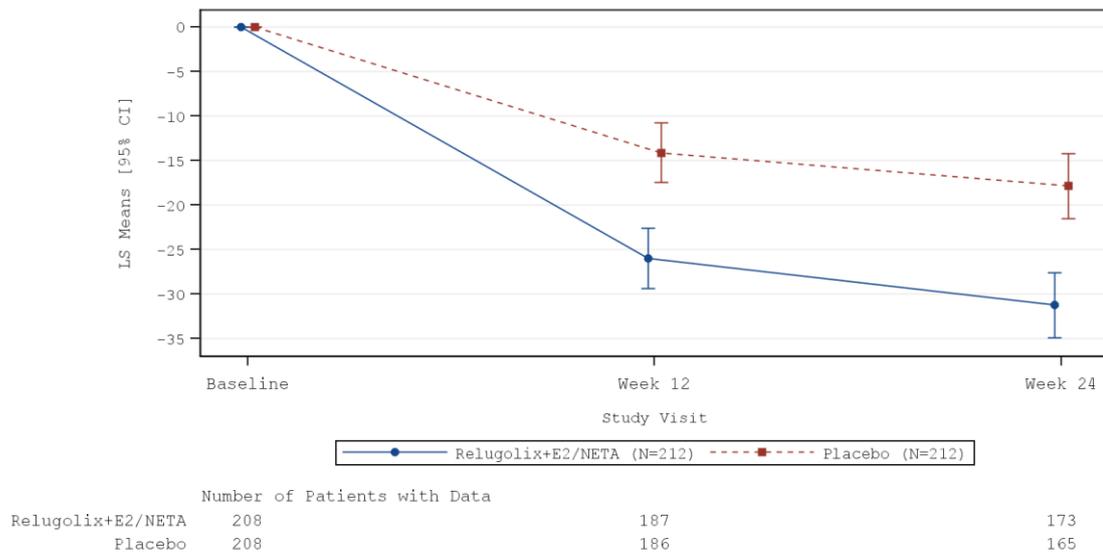
<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet.

<sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte

<sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed effect Model Repeat Measurement*; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet (*Not calculated*); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

a)



b)

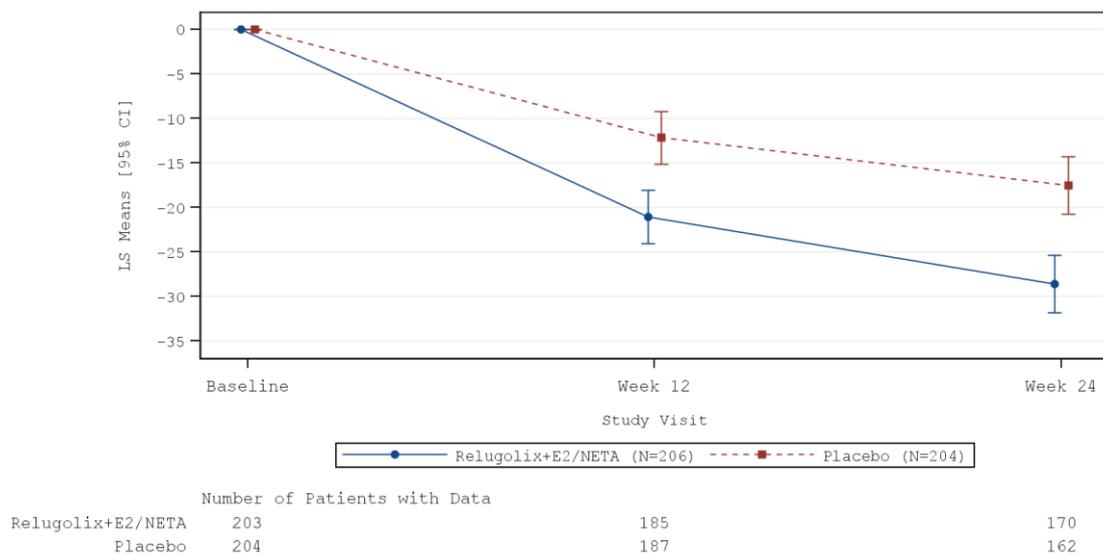


Abbildung 4-51: EHP-30: Gesamtbewertung – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

a) SPIRIT 1, b) SPIRIT 2, CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

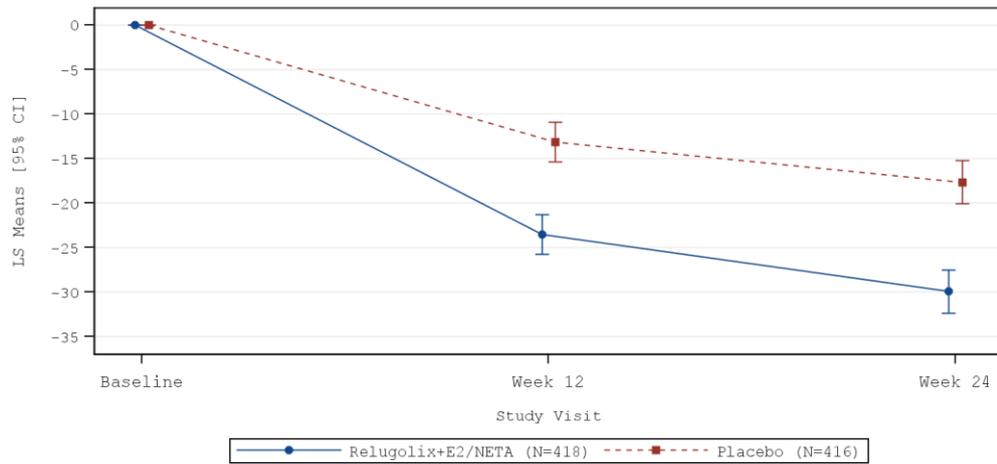
### Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes

Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Die Reduktion in der Gesamtbewertung des EHP-30-Fragebogens gegenüber dem Ausgangswert beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -26,74 Punkte (Gesamteffekt). Dagegen beträgt die Reduktion bei den Patientinnen unter Placebo nur -15,40 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der Reduktion in der Gesamtbewertung in den Behandlungsarmen von -11,33 Punkten [-13,95; -8,71] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p < 0,0001$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei -0,57 [-0,72; -0,43]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g damit vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen. Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

a)



	Number of Patients with Data		
Relugolix+E2/NETA	411	372	343
Placebo	412	373	327

b)

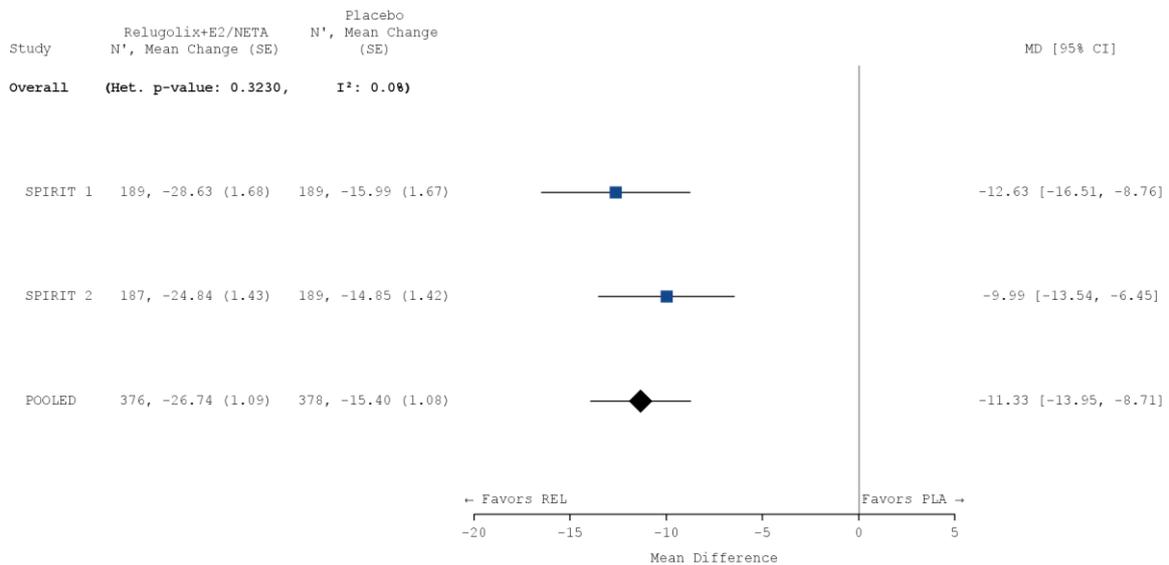


Abbildung 4-52: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: Gesamtbewertung – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction*, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet.

a) Liniendiagramm. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

b) Forest Plot

CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-135: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: Gesamtbewertung – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Meta-Analyse						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	411 (98,3)	56,38 (17,593)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	416	412 (99,0)	53,89 (17,412)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 12</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	379 (90,7)	30,80 (21,480)	372 (89,0) -23,53 (1,136)	-10,37 [-13,12; -7,62] < 0,0001	-0,54 [-0,69; -0,40]
Placebo	416	376 (90,4)	39,94 (21,894)	373 (89,7) -13,16 (1,124)		
<b>Woche 24/Ende der Behandlung</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	349 (83,5)	23,43 (21,159)	343 (82,1) -29,94 (1,229)	-12,29 [-15,34; -9,24] < 0,0001	-0,60 [-0,76; -0,45]
Placebo	416	330 (79,3)	34,72 (23,415)	327 (78,6) -17,65 (1,229)		
<b>Gesamteffekt</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	383 (91,6)	27,93 (20,513)	376 (90,0) -26,74 (1,095)	-11,33 [-13,95; -8,71] < 0,0001	-0,57 [-0,72; -0,43]
Placebo	416	381 (91,6)	38,02 (21,255)	378 (90,9) -15,40 (1,085)		
<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet. <sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte <sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem MMRM mit Studie, Behandlung, Visite, <i>Treatment-by-Visit Interaction</i> , Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo. KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet ( <i>Not calculated</i> ); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.						

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der

meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**4.3.1.3.1.2.1.7 EHP-30-Fragebogen: Modul „Berufstätigkeit“****a. Modul „Berufstätigkeit“: Responder-Analyse**

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Modul „Berufstätigkeit“: Responder-Analyse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 60,4 % bzw. 58,3 % der Patientinnen einer Reduktion um  $\geq 15$  Punkte auf der Skala des Moduls „Berufstätigkeit“. Dies entspricht einer deutlichen Besserung hinsichtlich dieses Aspektes für die Patientinnen. Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 38,7 % bzw. 42,6 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,536 [1,281; 1,908],  $p < 0,0001$  bzw. 1,353 [1,112; 1,645],  $p = 0,0021$ ).

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt „Modul „Berufstätigkeit“: Responder-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Modul „Berufstätigkeit“: Responder-Analyse						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	128 (60,4)	2,484	1,563	0,218	< 0,0001
Placebo	212	82 (38,7)	[1,670; 3,694]	[1,281; 1,908]	[0,126; 0,309]	
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	120 (58,3)	1,874	1,353	0,151	0,0021
Placebo	204	87 (42,6)	[1,262; 2,782]	[1,112; 1,645]	[0,056; 0,246]	
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / $\geq 5$ Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Die primäre Analyse dieses Endpunktes demonstriert somit über beide Studien hinweg einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

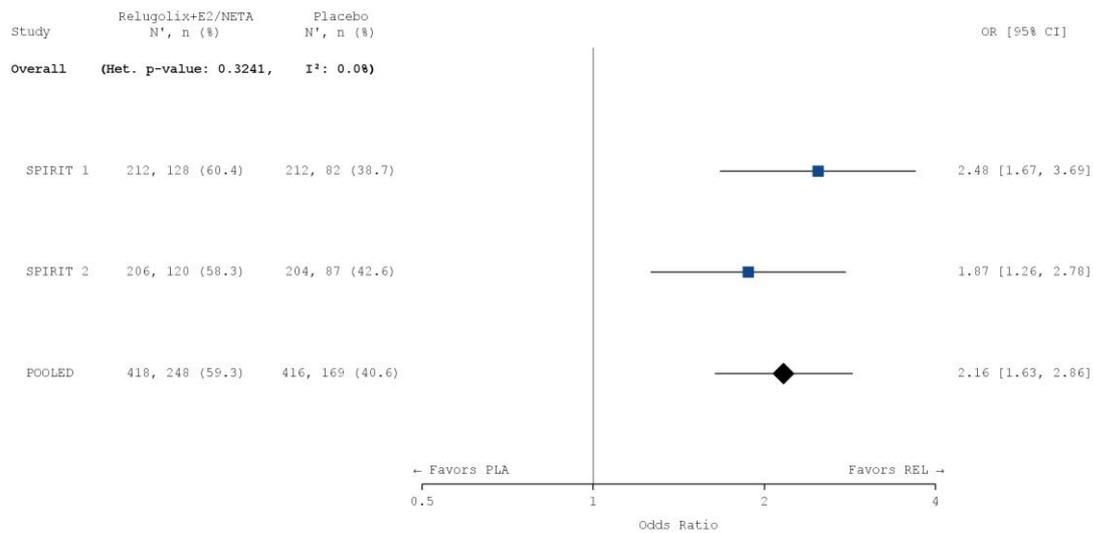
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

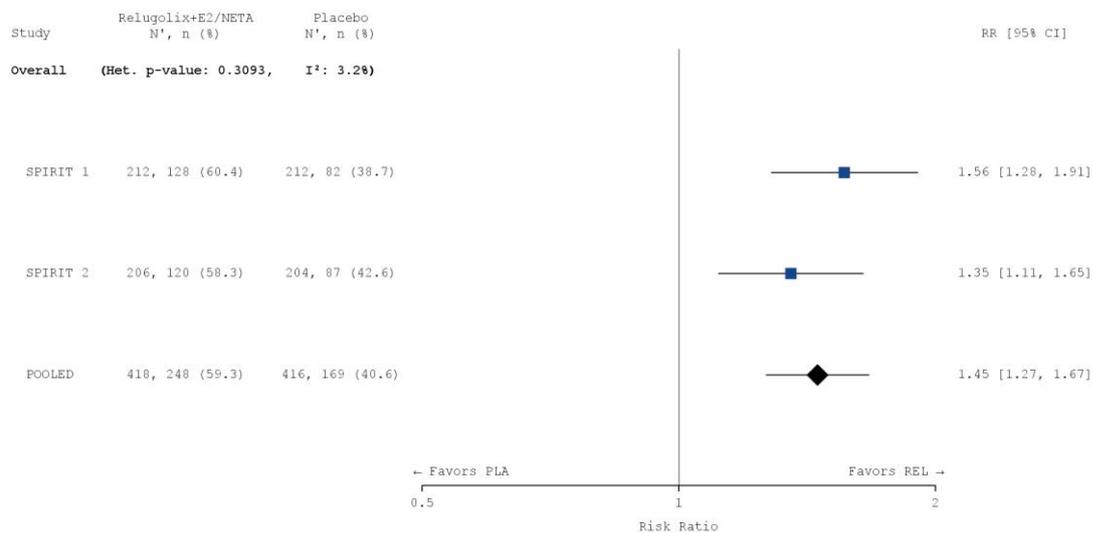
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 3,2\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für diesen Endpunkt (RR [95 % KI]: 1,455 [1,265; 1,672],  $p < 0,0001$ ). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

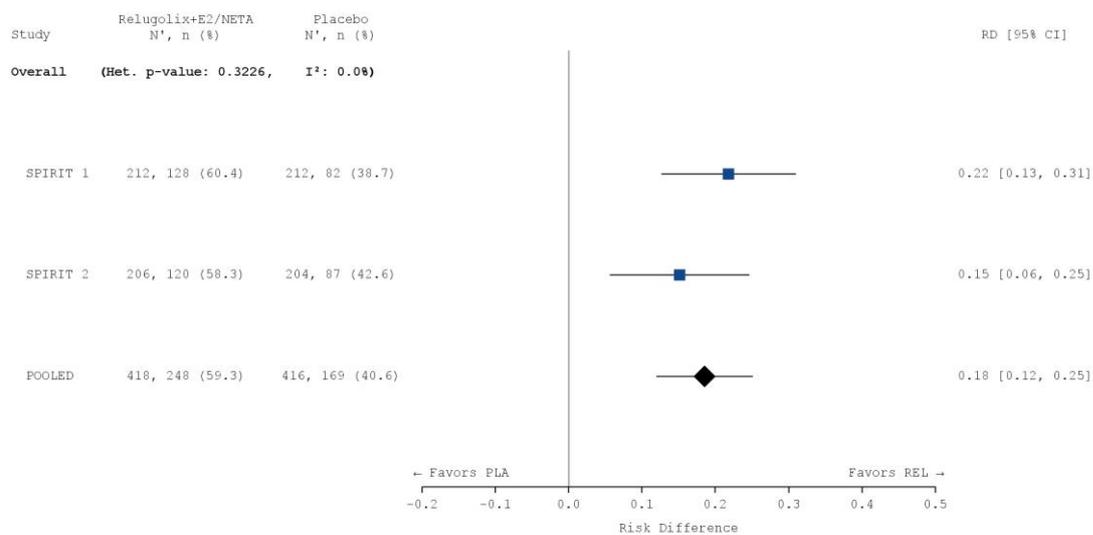
a)



b)



c)



### Abbildung 4-53: Meta-Analyse für den Endpunkt „Modul „Berufstätigkeit“: Responder-Analyse“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-137: Meta-Analyse für den Endpunkt „Modul „Berufstätigkeit“: Responder-Analyse“

Modul „Berufstätigkeit“: Responder-Analyse						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	248 (59,3)	2,161	1,455	0,185	< 0,0001
Placebo	416	169 (40,6)	[1,634; 2,857]	[1,265; 1,672]	[0,119; 0,251]	
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Wert zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Wie auch auf Einzelstudienenebene demonstriert die Meta-Analyse dieses Endpunktes damit insgesamt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der

meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**b. Modul „Berufstätigkeit“: Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert**

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Modul „Berufstätigkeit“: Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nachfolgend ist die Reduktion im Modul „Berufstätigkeit“ des EHP-30-Fragebogens gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Eine Reduktion stellt dabei eine Verbesserung hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Diese Reduktion beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie zu Woche 24 -30,91 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -32,57 Punkte in SPIRIT 2. Dagegen beträgt die Reduktion gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -17,24 Punkte in SPIRIT 1 bzw. -17,93 Punkte in SPIRIT 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion im Modul „Berufstätigkeit“ in den Behandlungsarmen von -13,67 Punkten [-18,57; -8,76] bzw. -14,65 Punkten [-19,40; -9,89] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in SPIRIT 1 und SPIRIT 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p < 0,0001$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in SPIRIT 1 -0,63 [-0,86; -0,40] und in SPIRIT 2 -0,72 [-0,96; -0,48]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g für beide Studien vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen.

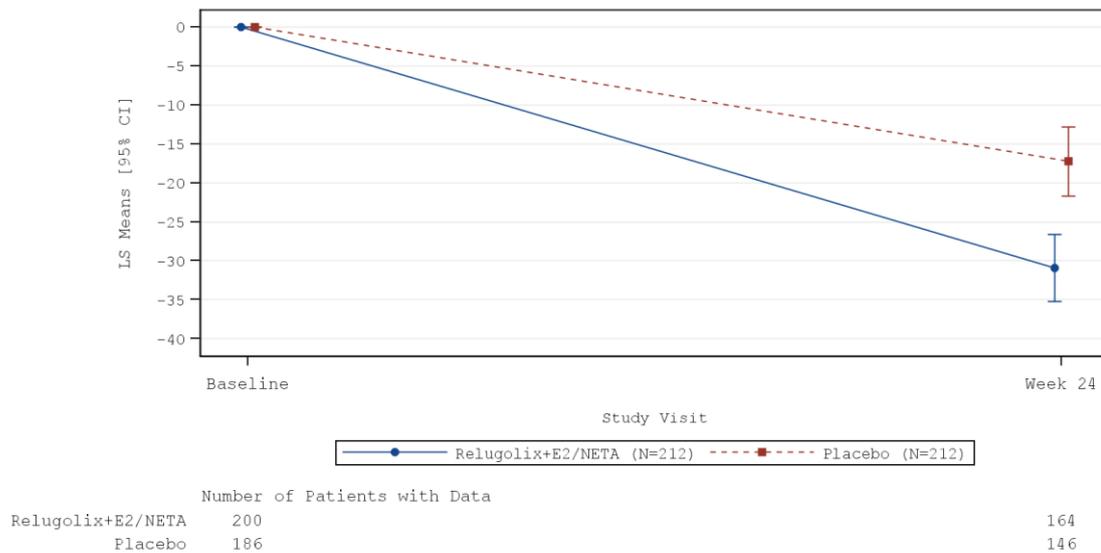
Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt „EHP-30: Berufstätigkeit – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>SPIRIT 1</b>						
<i>Baseline</i>						
Relugolix+E2/NETA	212	200 (94,3)	51,38 (23,686)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	212	186 (87,7)	46,37 (24,315)	NC (NC) NC (NC)		
<i>Woche 24</i>						
Relugolix+E2/NETA	212	168 (79,2)	15,27 (21,109)	164 (77,4) -30,91 (2,191)	-13,67 [-18,57; -8,76] < 0,0001	-0,63 [-0,86; -0,40]
Placebo	212	158 (74,5)	27,50 (25,872)	146 (68,9) -17,24 (2,247)		
<b>SPIRIT 2</b>						
<i>Baseline</i>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
Relugolix+E2/NETA	206	181 (87,9)	51,82 (23,106)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	204	180 (88,2)	48,50 (22,738)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 24</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	164 (79,6)	14,45 (20,634)	146 (70,9) -32,57 (1,899)	-14,65 [-19,40; -9,89] < 0,0001	-0,72 [-0,96; -0,48]
Placebo	204	150 (73,5)	26,83 (25,935)	139 (68,1) -17,93 (1,892)		
<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet. <sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte <sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden mittels einer Varianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Visite, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als Kovariaten berechnet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo. KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet ( <i>Not calculated</i> ); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.						

a)



b)

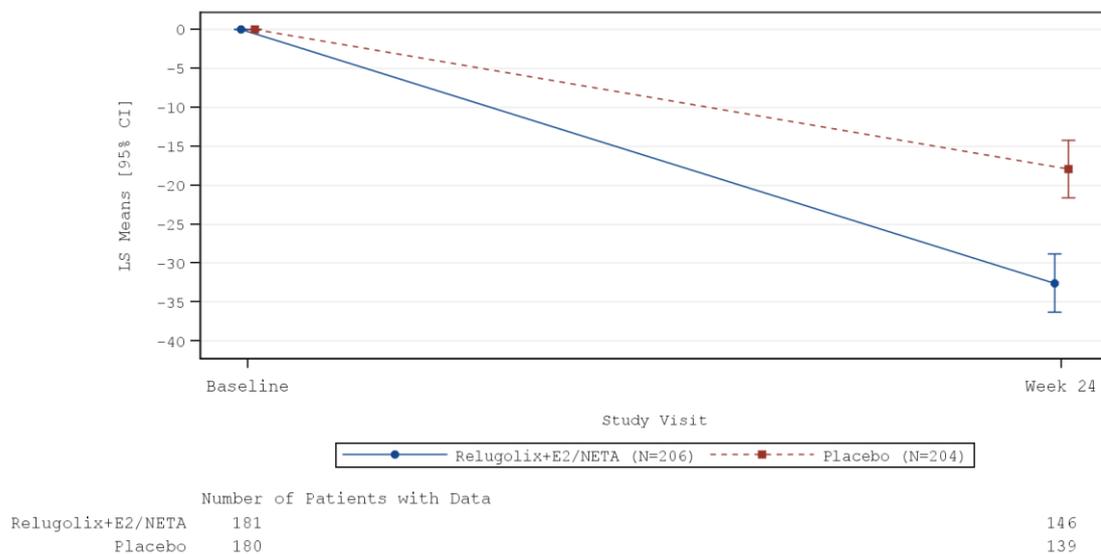


Abbildung 4-54: EHP-30: Modul „Berufstätigkeit“ – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Visite in SPIRIT 1 und SPIRIT 2

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden mittels einer Varianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Visite, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als Kovariaten berechnet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

a) SPIRIT 1, b) SPIRIT 2, CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

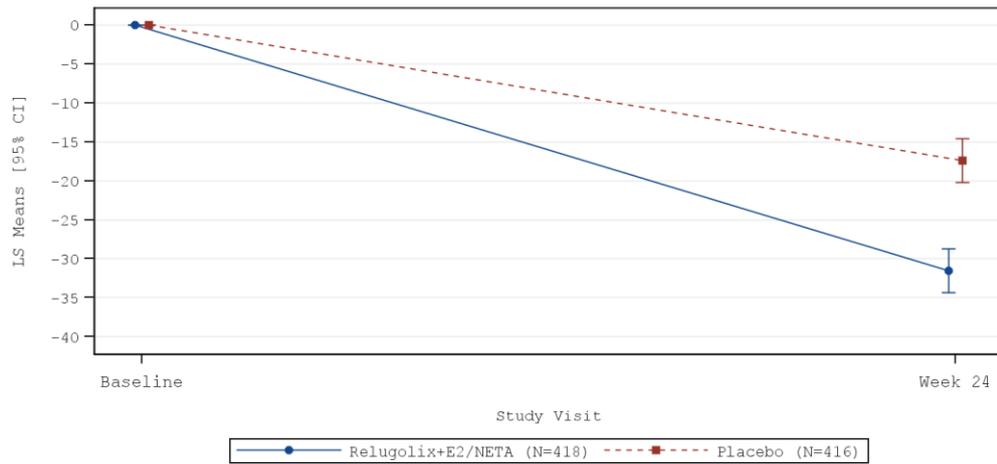
**Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes**

Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0 \%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Die Reduktion im Modul „Berufstätigkeit“ des EHP-30-Fragebogens gegenüber dem Ausgangswert beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -31,56 Punkte zu Woche 24. Dagegen beträgt die Reduktion bei den Patientinnen unter Placebo nur -17,39 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der Reduktion im Modul „Berufstätigkeit“ in den Behandlungsarmen von -14,18 Punkten [-17,58; -10,77] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p < 0,0001$ ). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei -0,67 [-0,84; -0,51]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g damit vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen. Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wider.

a)



	Number of Patients with Data	
Relugolix+E2/NETA	381	310
Placebo	366	285

b)

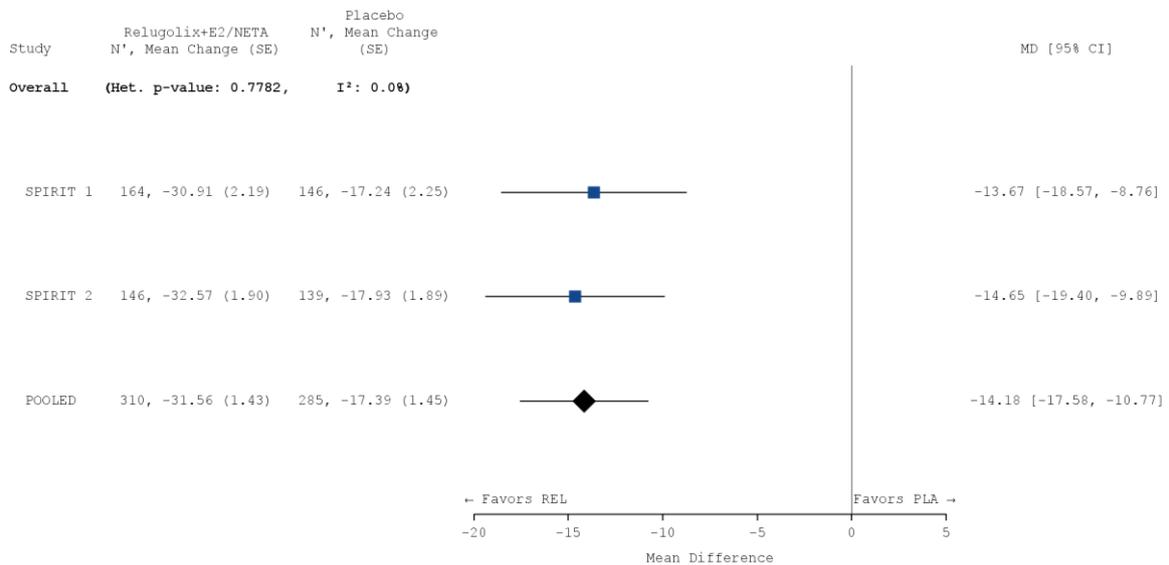


Abbildung 4-55: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: Modul „Berufstätigkeit“ – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden mittels einer Varianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Visite, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als Kovariaten berechnet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

a) Liniendiagramm. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

b) Forest Plot

CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-139: Meta-Analyse für den Endpunkt „EHP-30: Modul „Berufstätigkeit“ – Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Behandlung	N	n (%) <sup>1</sup>	MW (SD) <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup> Veränderung MW (SE) <sup>3</sup>	MWD [95 % KI] p-Wert <sup>3</sup>	Hedges' g [95 % KI] <sup>3</sup>
<b>Meta-Analyse</b>						
<b>Baseline</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	381 (91,1)	51,59 (23,383)	NC (NC) NC (NC)	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC]
Placebo	416	366 (88,0)	47,42 (23,544)	NC (NC) NC (NC)		
<b>Woche 24</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	332 (79,4)	14,86 (20,848)	310 (74,2) -31,56 (1,430)	-14,18 [-17,58; -10,77] < 0,0001	-0,67 [-0,84; -0,51]
Placebo	416	308 (74,0)	27,18 (25,862)	285 (68,5) -17,39 (1,445)		
<sup>1</sup> Die zusammenfassenden Statistiken basieren auf beobachteten Werten. Für den Gesamteffekt wurden die zusammenfassenden Statistiken auf Grundlage des mittleren beobachteten Wertes über alle Visiten nach Baseline für jede Patientin berechnet. <sup>2</sup> Anzahl der Patientinnen ohne fehlende Werte <sup>3</sup> Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden mittels einer Varianzanalyse (ANCOVA) mit Studie, Behandlung, Visite, Ausgangswert, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als Kovariaten berechnet. Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich auch die Studie als Kovariate berücksichtigt. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe Mittelwertdifferenz und Hedges' g ist Placebo. KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; NC: Nicht berechnet ( <i>Not calculated</i> ); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.						

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.3 Sicherheit

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-140: Operationalisierung der Endpunkte zur Sicherheit

Studie	Operationalisierung
<p><b>SPiRiT 1</b></p> <p><b>SPiRiT 2</b></p>	<p><b>Definition und Bezugszeitraum:</b></p> <p>In den Studien SPiRiT 1 und SPiRiT 2 wurden ungünstige und unbeabsichtigte medizinische Ereignisse (einschließlich abnormaler Laborbefunde), Symptome oder neu auftretende Erkrankungen oder deren Verschlimmerung, die zeitlich mit der Einnahme der Studienmedikation assoziiert waren, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Studienmedikation bestand, als unerwünschte Ereignisse (UE) definiert.</p> <p>Zu den medizinischen Ereignissen, die der Definition eines unerwünschten Ereignisses entsprechen, gehören in SPiRiT 1 und SPiRiT 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Verschlechterung der Art, des Schweregrads, der Häufigkeit oder der Dauer eines bereits bestehenden Zustands, mit Ausnahme geringfügiger Schwankungen</li> <li>• Entwicklung einer interkurrenten Erkrankung während der Studie</li> <li>• Entwicklung von Symptomen, die mit der Anwendung einer Begleitmedikation oder eines Prüfpräparats zusammenhängen könnten</li> <li>• Verletzungen oder Unfälle: Wenn bekannt ist, dass ein medizinischer Zustand die Verletzung oder den Unfall verursacht hat, sollten der medizinische Zustand und der Unfall als zwei separate medizinische Ereignisse gemeldet werden (z. B. bei einem Sturz infolge von Schwindel, sollte sowohl „Schwindel“ als auch „Sturz“ separat aufgezeichnet werden)</li> <li>• Auffälligkeiten bei einer Untersuchung (z. B. Laborparameter, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm) nur dann, wenn die Auffälligkeit vom Prüfarzt anhand von mindestens einer der folgenden Kriterien als klinisch signifikant eingestuft wird: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Induziert klinische Auffälligkeiten oder Symptome;</li> <li>○ Erfordert eine aktive Intervention;</li> <li>○ Erfordert eine Unterbrechung oder das Absetzen der Studienmedikation</li> </ul> </li> </ul> <p>Zu den Ereignissen, die nicht der Definition eines unerwünschten Ereignisses entsprechen, gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medizinische oder chirurgische Eingriffe (z. B. eine Operation, eine Endoskopie, eine Zahnextraktion, eine Transfusion); dabei wird der Zustand, der zu diesem Eingriff führt, aber als UE bewertet.</li> <li>• Bereits bestehende Krankheiten oder Auffälligkeiten, die vor Beginn der Einnahme der Studienmedikation auftraten oder festgestellt wurden und sich nicht verschlechtern;</li> <li>• Situationen, in denen kein UE eingetreten ist (z. B. ein geplanter Krankenhausaufenthalt für einen elektiven Eingriff, wobei der elektive Eingriff bereits zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bekannt bzw. geplant sein musste).</li> <li>• Endometriose-bedingte Schmerzen, da diese in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der Wirksamkeitsendpunkte erfasst werden</li> </ul> <p>Der Schweregrad der UE wurde vom Prüfarzt anhand der <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) bewertet und mit Hilfe des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA, Version 22.0 oder höher) kodiert.</p> <p><i>Schwerwiegende UE (SUE):</i></p> <p>UE wurden als schwerwiegendes UE (SUE) klassifiziert, wenn diese eines der folgenden genannten Kriterien erfüllen:</p>

- Das UE resultierte im Tod der Patientin
- Das UE wurde als lebensbedrohlich eingestuft
- Das UE führte zu einem stationären Krankenhausaufenthalt oder der Verlängerung eines bestehenden stationären Krankenhausaufenthalts
- Das UE führte zu einer dauerhaften oder bedeutenden Behinderung
- Das UE resultierte in einer angeborenen Fehlbildung / einem Geburtsfehler
- Wichtige medizinische Ereignisse, die die Patientin gefährdeten und möglicherweise medizinische oder chirurgische Eingriffe erforderten, um eines der oben aufgeführten Ergebnisse zu vermeiden. Beispiele für solche Ereignisse sind invasive oder bösartige Krebserkrankungen, eine intensivmedizinische Behandlung in einer Notaufnahme oder auch zu Hause bei allergischem Bronchospasmus, Blutdyskrasien oder Krämpfen, die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führten, oder die Entwicklung einer Drogenabhängigkeit oder eines Drogenmissbrauchs.

SUE, die dem Prüfarzt erst nach dem hier beschriebenen Zeitraum gemeldet wurden, wurden dem Sponsor mitgeteilt, wenn aus Sicht des Prüfarztes ein Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und den Prüfpräparat bestand.

*Therapieabbrüche aufgrund von UE:*

Zusätzlich wurden in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 Therapieabbrüche aufgrund von UE erfasst.

*UE von besonderem Interesse:*

Außerdem wurden in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 die folgenden UE von besonderem Interesse definiert:

Tabelle 4-141: Übersicht der UE von besonderem Interesse

Kategorie	Suchkriterien
Knochengesundheit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoporose / Osteopenie SMQ (breite Suche)</li> <li>• Fraktur (benutzerdefinierte SMQ): Alle PT mit der Bezeichnung „Fraktur“ außer „Zahnabbruch“ (<i>Tooth Fracture</i>)</li> </ul>
Lebererkrankungen	Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche SMQ (enge Suche)
Stoffwechselstörungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyslipidämie SMQ (weit)</li> <li>• Hyperglykämie / Neuauftreten eines Diabetes mellitus SMQ (enge Suche)</li> </ul>
Vasomotorische Symptome	Die folgenden 5 PT sind eingeschlossen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperhidrosis</li> <li>• Wärmegefühl</li> <li>• Hitzevallung</li> <li>• Nächtliche Schweißausbrüche</li> <li>• Flush</li> </ul>
Stimmungsschwankungen	Depression und Suizid / Selbstverletzendes Verhalten SMQ (breite Suche)
PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Query	

*Differenzierung der UE nach Schweregrad:*

Zur Differenzierung der UE nach Schweregrad wurden die CTCAE Version 5.0 verwendet.

- CTCAE Grad 1: Gering/leicht – asymptomatische oder leichte Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht erforderlich
- CTCAE Grad 2: Mäßig/deutlich – minimale, lokale, oder nichtinvasive Intervention erforderlich; Einschränkung der dem jeweiligen Alter entsprechenden zweckdienlichen Aktivitäten des täglichen Lebens

- CTCAE Grad 3: Stark/ausgeprägt – Schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich; behindernd; Einschränkung der der Selbstversorgung dienenden Aktivitäten des täglichen Lebens
- CTCAE Grad 4: Lebensbedrohlich – lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende Intervention erforderlich
- CTCAE Grad 5: Tödlich – Tod in Zusammenhang mit einem UE

In diesem Dossier wurden UE mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  als schwere UE gewertet.

**Erhebungszeitpunkt:**

UE wurden in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation (Run-In-Phase) bis zur Follow-Up-Visite (circa 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) erfasst. Alternativ konnte dieser Beobachtungszeitraum auch mit dem Einnahmebeginn einer anderen Prüfsubstanz, dem Beginn einer Hormontherapie oder einem chirurgischen Eingriff zur Behandlung der Endometriose abhängig davon, welches der genannten Ereignisse zuerst eintritt, enden. Für Patientinnen, die an der Verlängerungsstudie teilnahmen, endete der Erhebungszeitraum mit der Visite zu Woche 24.

**Analysepopulation:**

Die Analyse wurde im hier vorliegenden Dossier basierend auf der *Safety Population* durchgeführt. Die *Safety Population* ist definiert als alle randomisierten Patientinnen, die die Studienmedikation erhalten haben (unabhängig von der Einnahmehäufigkeit oder Dosis). Sicherheitsdaten werden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung (nicht der randomisierten Behandlung) analysiert. Jede Patientin, die mindestens eine Dosis Relugolix erhalten hat, wurde als Relugolix-Patientin betrachtet.

**Darstellung im Dossier:**

In Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 sind die folgenden Analysen dargestellt:

- Gesamtrate UE, unabhängig vom Schweregrad sowie schwere UE (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1.1)
  - Darstellung auf Ebene der SOC und PT für UE, die bei mindestens 10 % (Gesamtrate) bzw. bei mindestens 5 % (schwere UE) der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe aufgetreten sind (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1.2)
    - Sensitivitätsanalyse für UE unabhängig vom Schweregrad sowie für schwere UE (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1.3): Die PT Dysurie, Beckenschmerz, Dyspareunie, Endometriose, Dysmenorrhoe und Uterusschmerz wurden für diese Analyse ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4).

In Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2 sind die folgenden Analysen dargestellt:

- Gesamtrate SUE (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2.1)
  - Darstellung auf Ebene der SOC und PT für UE, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe aufgetreten sind (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2.2)
  - Sensitivitätsanalyse für SUE (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2.3): Die PT Dysurie, Beckenschmerz, Dyspareunie, Endometriose, Dysmenorrhoe und Uterusschmerz wurden für diese Analyse ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4).

In Abschnitt 4.3.1.3.1.3.3 sind die folgenden Analysen dargestellt:

- Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.3.1)
  - Deskriptive Darstellung auf Ebene der SOC und PT (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.3.2)

In Abschnitt 4.3.1.3.1.3.4 sind folgende UE von besonderem Interesse dargestellt:

- Knochengesundheit: Gesamtraten, schwere UE und SUE (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.4.1)
- Lebererkrankungen: Gesamtraten, schwere UE und SUE (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.4.2)
- Stoffwechselstörungen: Gesamtraten, schwere UE und SUE (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.4.3)
- Vasomotorische Symptome: Gesamtraten, schwere UE und SUE (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.4.4)

- Stimmungsschwankungen: Gesamtraten, schwere UE und SUE (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.4.5)

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPIRIT 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SPIRIT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung der Endpunkte zur Sicherheit wurde verblindet durchgeführt. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten Studiendauer verblindet. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Hauptanalyse. Das ITT-Prinzip wurde im Rahmen der *post hoc* durchgeführten Analyse umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

#### 4.3.1.3.1.3.1 Unerwünschte Ereignisse (UE)

##### 4.3.1.3.1.3.1.1 Gesamtraten und schwere UE

Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

#### Gesamtraten und schwere UE

Nachfolgend sind die Ergebnisse bezüglich der Gesamtraten jeglicher UE sowie schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ ) aus den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 dargestellt.

In der Studie SPIRIT 1 bzw. SPIRIT 2 wurde bei 71,2 % bzw. 80,6 % der Patientinnen unter der Relugolix-Kombinationstherapie ein UE dokumentiert. In der Placebo-Gruppe trat bei 66,0 % bzw. bei 75,0 % der Patientinnen in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 ein UE auf. Somit traten UE in beiden Behandlungsarmen etwa gleich häufig auf. In SPIRIT 1 und SPIRIT 2 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,079 [0,948; 1,227],  $p = 0,2952$  bzw. 1,074 [0,969; 1,192];  $p = 0,1919$ ).

Schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ ) waren sowohl unter der Relugolix-Kombinationstherapie als auch unter Placebo in beiden Studien selten. In der Studie SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wurde bei 4,7 % bzw. 6,8 % der Patientinnen unter der Relugolix-Kombinationstherapie ein schweres UE dokumentiert. In der Placebo-Gruppe trat bei 5,7 % bzw. bei 3,4 % der Patientinnen in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 ein schweres UE auf. In beiden Studien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo (RR [95 %-KI]: 0,833 [0,368; 1,887],  $p = 0,8273$  bzw. 1,981 [0,816; 4,806];  $p = 0,1778$ ).

Tabelle 4-143: Ergebnisse für „UE differenziert nach Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>UE, unabhängig vom Schweregrad</b>						
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	151 (71,2)	1,273 [0,844; 1,921]	1,079 [0,948; 1,227]	0,052 [-0,036; 0,140]	0,2952
Placebo	212	140 (66,0)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	166 (80,6)	1,383 [0,866; 2,210]	1,074 [0,969; 1,192]	0,056 [-0,024; 0,136]	0,1919
Placebo	204	153 (75,0)				
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>						
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	10 (4,7)	0,825 [0,349; 1,953]	0,833 [0,368; 1,887]	-0,009 [-0,052; 0,033]	0,8273
Placebo	212	12 (5,7)				

SPIRIT 2						
Relugolix+E2/NETA	206	14 (6,8)	2,052	1,981	0,034	0,1778
Placebo	204	7 (3,4)	[0,811; 5,195]	[0,816; 4,806]	[-0,009; 0,076]	
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm adjustiert. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde basierend auf einem exakten Test nach Fisher berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde für OR und RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

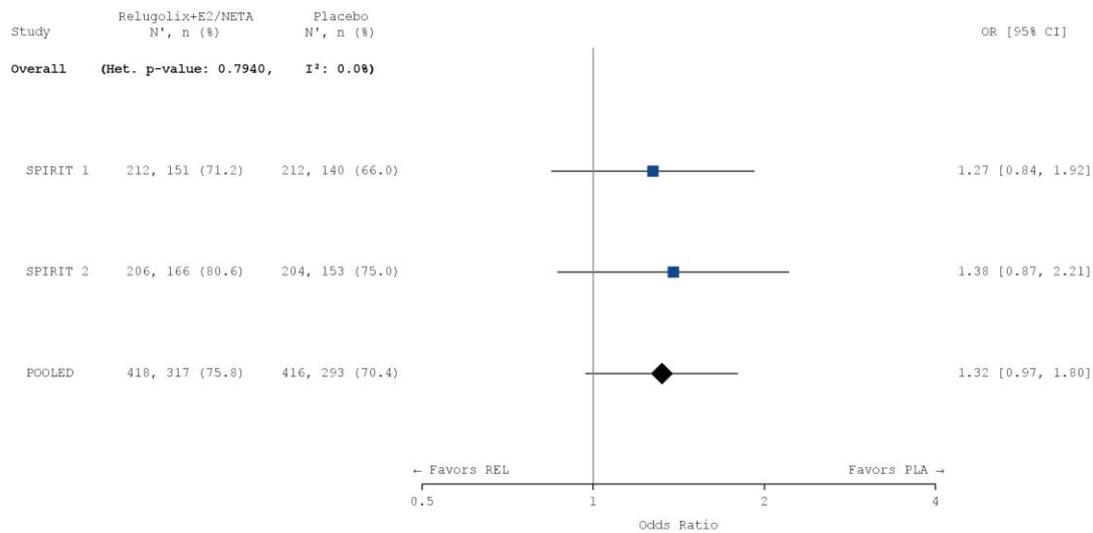
### **Meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu UE, differenziert nach Schweregrad**

#### *Gesamtraten UE unabhängig vom Schweregrad*

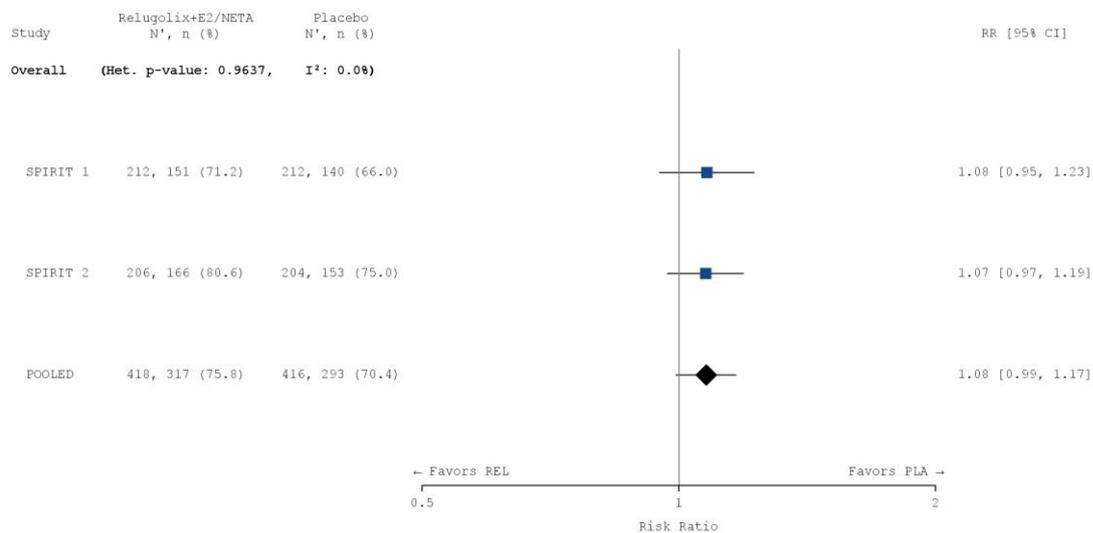
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Nachstehend sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für UE, unabhängig vom Schweregrad, dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0 \%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 1,076 [0,992; 1,168],  $p = 0,0783$ ). Die Meta-Analyse bestätigt somit die Einzelergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit jeglicher UE.

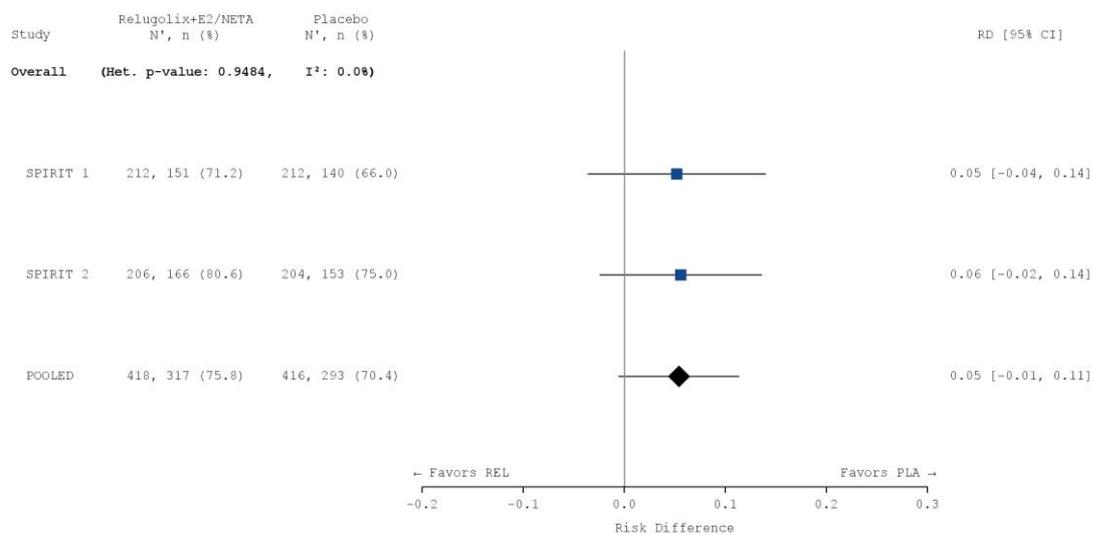
a)



b)



c)



## Abbildung 4-56: Meta-Analyse für den Endpunkt „UE, unabhängig vom Schweregrad“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

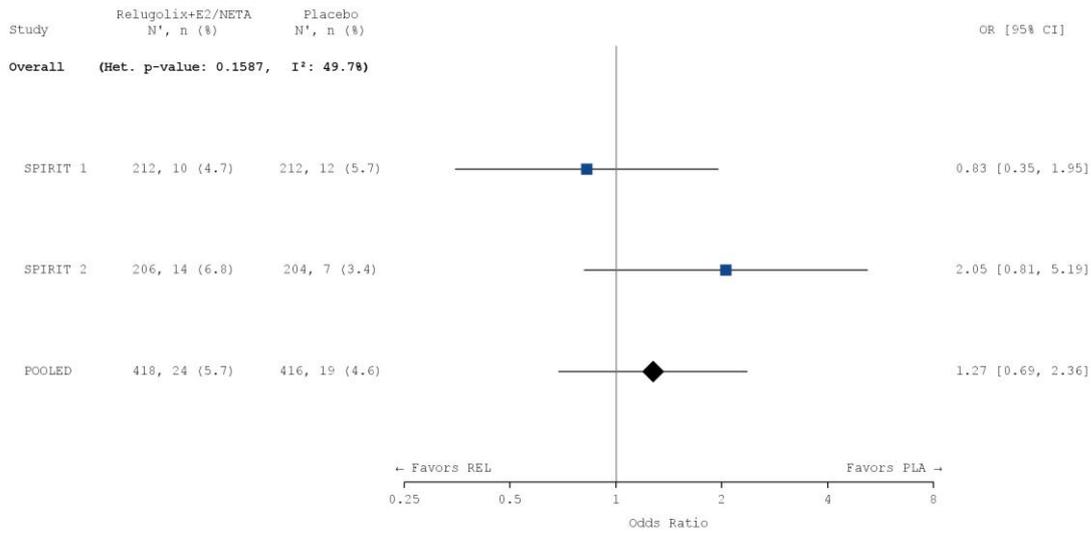
Tabelle 4-144: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>UE, unabhängig vom Schweregrad</b>						
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	317 (75,8)	1,320	1,076	0,054	0,0783
Placebo	416	293 (70,4)	[0,969; 1,798]	[0,992; 1,168]	[-0,006; 0,114]	
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie und Behandlungsarm, berechnet. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

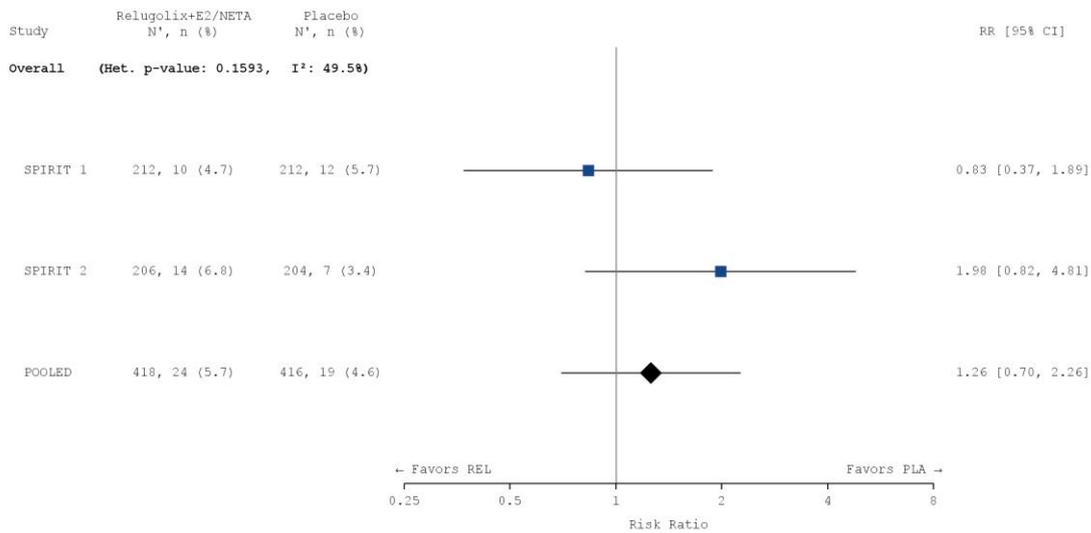
*Schwere UE (CTCAE ≥ 3)*

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für schwere UE (CTCAE ≥ 3) dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 1,257 [0,699; 2,262],  $p = 0,4437$ ). Die Meta-Analyse bestätigt somit die Einzelergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit schwerer UE (CTCAE ≥ 3).

a)



b)



c)

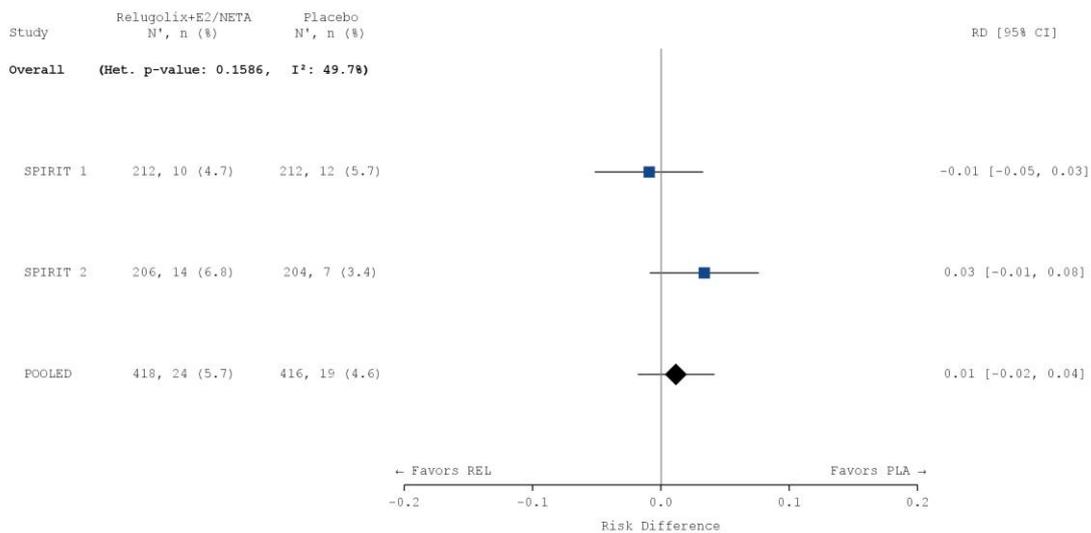


Abbildung 4-57: Meta-Analyse für „schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ )“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-145: Meta-Analyse für „schwere UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>						
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	24 (5,7)	1,273 [0,686;2,361]	1,257 [0,699; 2,262]	0,012 [-0,018; 0,042]	0,4437
Placebo	416	19 (4,6)				
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie und Behandlungsarm, berechnet. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

**Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.3.1.2 UE auf Ebene der SOC und PT

*Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

##### *Schwere UE auf Ebene der SOC und PT*

In den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 erfüllen keine der schweren UE auf Ebene der SOC und PT die vom G-BA vorgegebenen Kriterien (Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind).

##### *UE unabhängig vom Schweregrad auf Ebene der SOC und PT*

Nachfolgend werden UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in einem Studienarm in den Studien SPIRIT 1 bzw. SPIRIT 2 auftraten, dargestellt. Weiterhin werden Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind, aufgeführt.

Bei den UE unabhängig vom Schweregrad ergibt sich ein solcher Unterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in der Studie SPIRIT 1 für den PT „Vitamin D erniedrigt“ für das SOC „Untersuchungen“ ( $p = 0,0167$ ). So traten hier UE bei 1,9 % bzw. 7,1 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie bzw. Placebo in SPIRIT 1 auf. Weiterhin zeigt sich für den PT „Akne“ des SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ ein Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ( $p = 0,0064$ ).

In SPIRIT 2 zeigt sich für das SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ein Nachteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo ( $p = 0,0221$ ). UE des SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten bei 26,2 % bzw. 16,7 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie bzw. Placebo in SPIRIT 2 auf. Weiterhin zeigt sich in SPIRIT 2 ein Nachteil für das SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ gegenüber Placebo ( $p = 0,0436$ ). UE des SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ traten bei 44,2 % bzw. 34,3 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie bzw. Placebo in SPIRIT 2 auf. Ferner ergibt sich für das SOC „Gefäßerkrankungen“ ein Nachteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo ( $p < 0,0001$ ). UE des SOC „Gefäßerkrankungen“ traten bei 15,5 % bzw. 3,9 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie bzw. Placebo in SPIRIT 2 auf.

Tabelle 4-146: Ergebnisse für „UE unabhängig vom Schweregrad“ auf Ebene der SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>UE, unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT</b>						
<b>SPIRIT 1</b>						
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	32 (15,1)	0,789 [0,473; 1,316]	0,821 [0,535; 1,258]	-0,033 [-0,104; 0,038]	0,4353
Placebo	212	39 (18,4)				
<b>PT: Übelkeit</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	13 (6,1)	1,194 [0,522; 2,728]	1,182 [0,542; 2,578]	0,009 [-0,035; 0,053]	0,8341
Placebo	212	11 (5,2)				
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	9 (4,2)	0,509 [0,221; 1,168]	0,529 [0,241; 1,161]	-0,038 [-0,083; 0,008]	0,1554
Placebo	212	17 (8,0)				
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	61 (28,8)	1,344 [0,869; 2,079]	1,245 [0,900; 1,722]	0,057 [-0,027; 0,140]	0,2228
Placebo	212	49 (23,1)				
<b>PT: Nasopharyngitis</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	13 (6,1)	1,089 [0,485; 2,444]	1,083 [0,506; 2,319]	0,005 [-0,040; 0,050]	1,0000
Placebo	212	12 (5,7)				
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	9 (4,2)	0,739 [0,305; 1,792]	0,750 [0,323; 1,743]	-0,014 [-0,055; 0,027]	0,6554
Placebo	212	12 (5,7)				
<b>SOC: Untersuchungen</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	20 (9,4)	0,586 [0,323; 1,062]	0,625 [0,370; 1,057]	-0,057 [-0,119; 0,006]	0,1027
Placebo	212	32 (15,1)				
<b>PT: Vitamin D erniedrigt</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	4 (1,9)	0,253 [0,082; 0,774]	0,267 [0,090; 0,790]	-0,052 [-0,091; -0,013]	0,0167
Placebo	212	15 (7,1)				
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	26 (12,3)	1,507 [0,799; 2,839]	1,444 [0,817; 2,554]	0,038 [-0,020; 0,096]	0,2648
Placebo	212	18 (8,5)				
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	66 (31,1)	1,290 [0,845; 1,970]	1,200 [0,886; 1,625]	0,052 [-0,034; 0,138]	0,2822
Placebo	212	55 (25,9)				
<b>PT: Kopfschmerzen</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	57 (26,9)				0,2574

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Placebo	212	46 (21,7)	1,327 [0,850; 2,073]	1,239 [0,883; 1,739]	0,052 [-0,030; 0,133]	
<b>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	25 (11,8)	1,000	1,000	0,000	1,0000
Placebo	212	25 (11,8)	[0,554; 1,804]	[0,594; 1,683]	[-0,061; 0,061]	
<b>SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	25 (11,8)	1,534	1,471	0,038	0,2549
Placebo	212	17 (8,0)	[0,802; 2,932]	[0,818; 2,642]	[-0,019; 0,094]	
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	10 (4,7)	1,262	1,250	0,009	0,8105
Placebo	212	8 (3,8)	[0,488; 3,264]	[0,503; 3,105]	[-0,029; 0,048]	
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	12 (5,7)	0,546	0,571	-0,042	0,1461
Placebo	212	21 (9,9)	[0,261; 1,140]	[0,289; 1,132]	[-0,093; 0,008]	
<b>PT: Akne</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	2 (0,9)	0,146	0,154	-0,052	0,0064
Placebo	212	13 (6,1)	[0,032; 0,654]	[0,035; 0,673]	[-0,087; -0,017]	
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	23 (10,8)	0,953	0,958	-0,005	1,0000
Placebo	212	24 (11,3)	[0,520; 1,748]	[0,559; 1,643]	[-0,064; 0,055]	
<b>PT: Hitzewallung</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	22 (10,4)	1,053	1,048	0,005	1,0000
Placebo	212	21 (9,9)	[0,560; 1,979]	[0,594; 1,847]	[-0,053; 0,062]	
<b>SPIRIT 2</b>						
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	54 (26,2)	1,776	1,573	0,095	0,0221
Placebo	204	34 (16,7)	[1,097; 2,875]	[1,072; 2,307]	[0,017; 0,174]	
<b>PT: Zahnschmerzen</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	18 (8,7)	2,695	2,546	0,053	0,0372
Placebo	204	7 (3,4)	[1,100; 6,598]	[1,087; 5,966]	[0,007; 0,099]	
<b>PT: Übelkeit</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	12 (5,8)	2,041	1,981	0,029	0,2274
Placebo	204	6 (2,9)	[0,751; 5,547]	[0,758; 5,176]	[-0,011; 0,068]	
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	65 (31,6)	1,249	1,170	0,046	0,3296
Placebo	204	55 (27,0)	[0,815; 1,913]	[0,865; 1,584]	[-0,042; 0,134]	
<b>PT: Nasopharyngitis</b>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Relugolix+E2/NETA	206	29 (14,1)	1,802	1,689	0,057	0,0845
Placebo	204	17 (8,3)	[0,957; 3,394]	[0,959; 2,977]	[-0,003; 0,118]	
<i>PT: Harnwegsinfektion</i>						
Relugolix+E2/NETA	206	11 (5,3)	2,245	2,179	0,029	0,2011
Placebo	204	5 (2,5)	[0,766; 6,581]	[0,771; 6,159]	[-0,008; 0,066]	
<i>SOC: Untersuchungen</i>						
Relugolix+E2/NETA	206	21 (10,2)	1,541	1,485	0,033	0,2891
Placebo	204	14 (6,9)	[0,761; 3,121]	[0,777; 2,840]	[-0,021; 0,087]	
<i>PT: Knochendichte erniedrigt</i>						
Relugolix+E2/NETA	206	11 (5,3)	2,245	2,179	0,029	0,2011
Placebo	204	5 (2,5)	[0,766; 6,581]	[0,771; 6,159]	[-0,008; 0,066]	
<i>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>						
Relugolix+E2/NETA	206	5 (2,4)	0,483	0,495	-0,025	0,2000
Placebo	204	10 (4,9)	[0,162; 1,437]	[0,172; 1,423]	[-0,061; 0,012]	
<i>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>						
Relugolix+E2/NETA	206	33 (16,0)	1,578	1,485	0,052	0,1471
Placebo	204	22 (10,8)	[0,885; 2,813]	[0,898; 2,458]	[-0,013; 0,118]	
<i>PT: Rueckenschmerzen</i>						
Relugolix+E2/NETA	206	12 (5,8)	1,741	1,698	0,024	0,3479
Placebo	204	7 (3,4)	[0,671; 4,515]	[0,682; 4,225]	[-0,017; 0,065]	
<i>PT: Arthralgie</i>						
Relugolix+E2/NETA	206	11 (5,3)	1,588	1,556	0,019	0,4707
Placebo	204	7 (3,4)	[0,603; 4,180]	[0,615; 3,935]	[-0,020; 0,059]	
<i>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</i>						
Relugolix+E2/NETA	206	91 (44,2)	1,515	1,287	0,099	0,0436
Placebo	204	70 (34,3)	[1,016; 2,257]	[1,008; 1,643]	[0,005; 0,193]	
<i>PT: Kopfschmerzen</i>						
Relugolix+E2/NETA	206	81 (39,3)	1,418	1,253	0,079	0,0991
Placebo	204	64 (31,4)	[0,944; 2,129]	[0,962; 1,633]	[-0,013; 0,172]	
<i>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</i>						
Relugolix+E2/NETA	206	35 (17,0)	1,784	1,650	0,067	0,0610
Placebo	204	21 (10,3)	[0,999; 3,185]	[0,996; 2,735]	[0,001; 0,133]	
<i>PT: Libido vermindert</i>						
Relugolix+E2/NETA	206	11 (5,3)	2,821	2,723	0,034	0,1118
Placebo	204	4 (2,0)	[0,883; 9,008]	[0,882; 8,413]	[-0,002; 0,070]	
<i>SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>						
Relugolix+E2/NETA	206	31 (15,0)				0,8891

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Placebo	204	29 (14,2)	1,069 [0,618; 1,849]	1,059 [0,663; 1,690]	0,008 [-0,060; 0,077]	
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	30 (14,6)	1,485	1,415	0,043	0,2313
Placebo	204	21 (10,3)	[0,819; 2,693]	[0,839; 2,387]	[-0,021; 0,106]	
<b>PT: Akne</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	7 (3,4)	0,617	0,630	-0,020	0,3466
Placebo	204	11 (5,4)	[0,234; 1,625]	[0,249; 1,593]	[-0,060; 0,020]	
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	32 (15,5)	4,506	3,961	0,116	< 0,0001
Placebo	204	8 (3,9)	[2,022; 10,040]	[1,871; 8,387]	[0,060; 0,172]	
<b>PT: Hitzewallung</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	28 (13,6)	4,427	3,961	0,102	0,0003
Placebo	204	7 (3,4)	[1,887; 10,385]	[1,770; 8,863]	[0,049; 0,155]	
<p><sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm adjustiert.  <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.  <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.  <sup>4</sup> Der p-Wert wurde basierend auf einem exakten Test nach Fisher berechnet.  Eine Kontinuitätskorrektur wurde für OR und RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.  KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>						

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

### Meta-analytische Zusammenfassung der schweren UE auf Ebene der SOC und PT

Für die meta-analytische Zusammenfassung der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 erfüllt keines der schweren UE auf Ebene der SOC und PT die vom G-BA vorgegebenen Kriterien (Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind).

### Meta-analytische Zusammenfassung der UE unabhängig vom Schweregrad auf Ebene der SOC und PT

In diesem Abschnitt werden UE unabhängig vom Schweregrad auf Ebene der SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in einem Studienarm bei der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 aufgetreten sind.

Weiterhin werden Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind, nachfolgend aufgeführt.

#### *UE unabhängig vom Schweregrad*

Nachfolgend sind die meta-analytisch zusammengefassten UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aufgeführt, für die ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde.

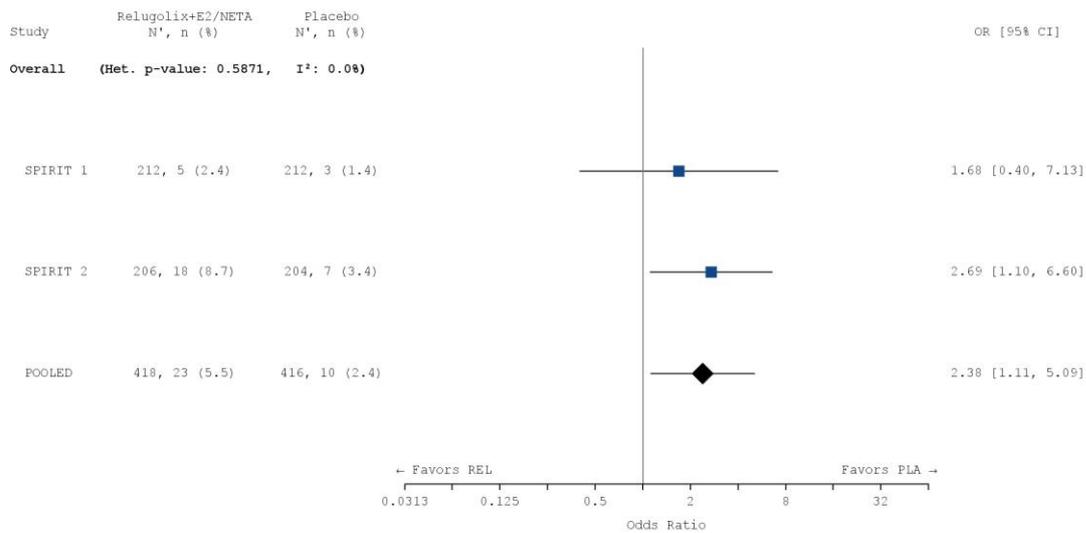
Bei den UE unabhängig vom Schweregrad ergibt sich ein solcher Unterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie für den PT „Vitamin D erniedrigt“ des SOC „Untersuchungen“ ( $p = 0,0057$ ); hier trat bei 1,2 % bzw. 4,3 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie bzw. Placebo ein solches Ereignis auf. Für den PT „Akne“ des SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo ( $p = 0,0074$ ); bei 2,2 % bzw. 5,8 % der Patientinnen wurde ein solches Ereignis unter Relugolix-Kombinationstherapie bzw. unter Placebo berichtet.

Dagegen zeigt sich für den PT „Zahnschmerzen“ des SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ein Vorteil zugunsten von Placebo ( $p = 0,0216$ ). Hier trat bei 5,5 % bzw. 2,4 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie bzw. unter Placebo ein solches Ereignis auf. Für das SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ ergibt sich ein Vorteil zugunsten von Placebo ( $p = 0,0449$ ). Dabei wurde bei 14,1 % bzw. 9,6 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie bzw. unter Placebo ein Ereignis dieses SOC berichtet. Weiterhin zeigt sich für das SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ ( $p = 0,0216$ ) und den dazugehörigen PT „Kopfschmerzen“ ( $p = 0,0375$ ) jeweils ein Vorteil zugunsten von Placebo. Dabei wurde bei 37,6 % bzw. 30,0 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie bzw. unter Placebo ein Ereignis dieses SOC berichtet; Ereignisse des zugehörigen PT „Kopfschmerzen“ wurden bei 33,0 % bzw. 26,4 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie bzw. unter Placebo beobachtet. Ferner ergibt sich für den PT „Libido vermindert“ ( $p = 0,0156$ ) des SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ ein Vorteil für Placebo gegenüber der Relugolix-Kombinationstherapie; hier trat bei 3,8 % bzw. 1,2 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie bzw. Placebo ein solches Ereignis auf.

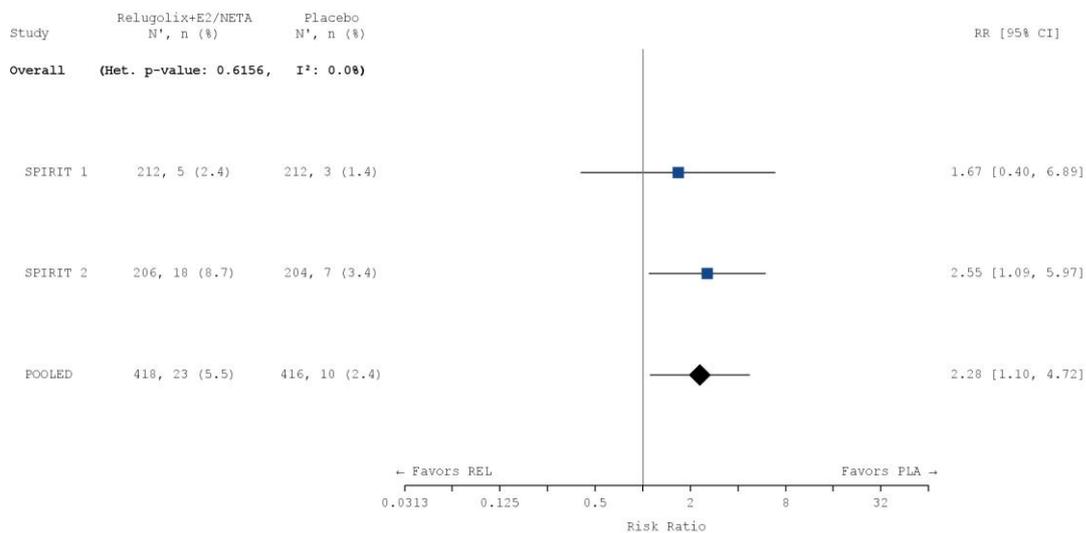
Für das SOC „Gefäßerkrankungen“ ( $p = 0,0099$ ) sowie für den zugehörigen PT „Hitzewallung“ ( $p = 0,0095$ ) ergibt sich ein Vorteil für Placebo gegenüber der Relugolix-Kombinationstherapie; hier trat bei 13,2 % bzw. 7,7 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie bzw. Placebo ein Ereignis des SOC „Gefäßerkrankungen“ auf. Ereignisse des PT „Hitzewallung“ wurden bei 12,0 % bzw. 6,7 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie bzw. unter Placebo beobachtet.

Insgesamt handelte es sich bei der überwiegenden Mehrheit der hier dargestellten unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT um nicht-schwere UE (CTCAE < 3).

a)



b)



c)

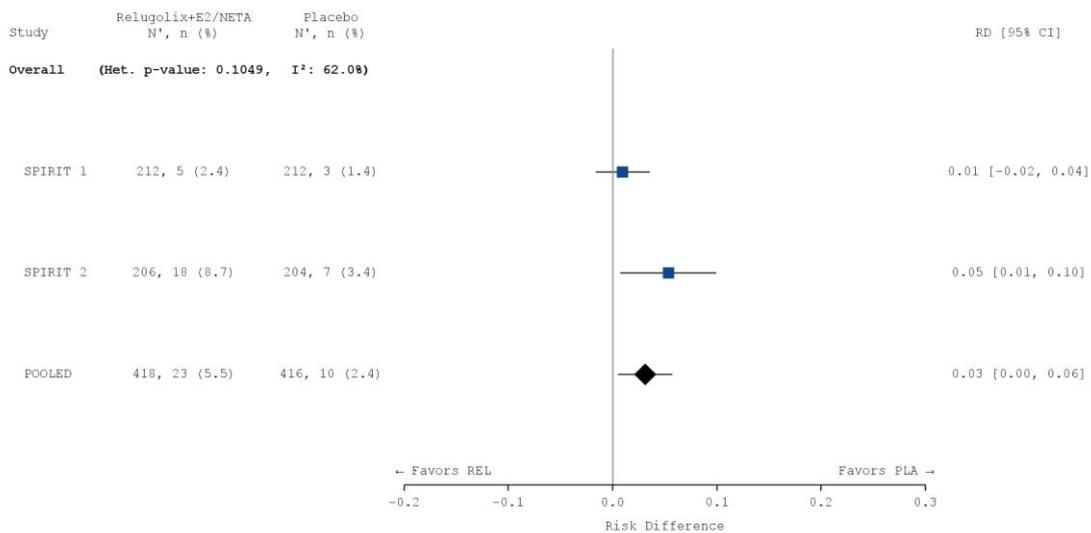


Abbildung 4-58: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – PT „Zahnschmerzen“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko



**Abbildung 4-59: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – PT „Vitamin D erniedrigt“**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

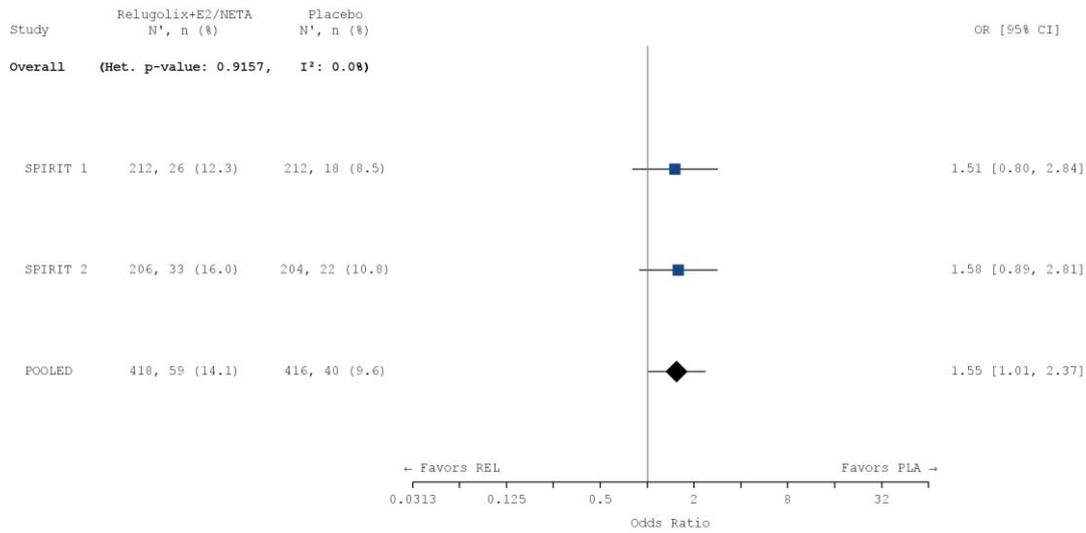
b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

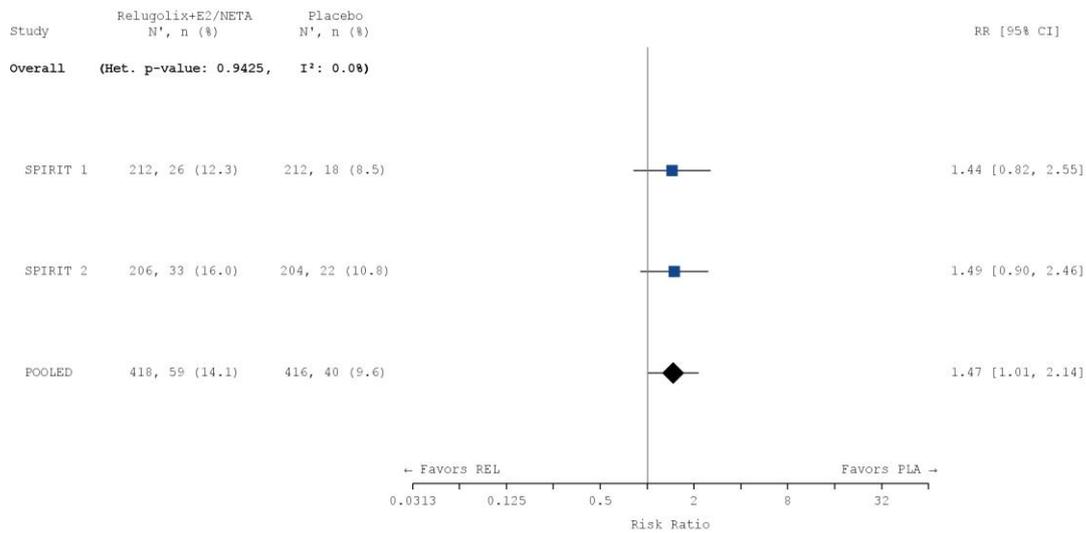
Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

a)



b)



c)

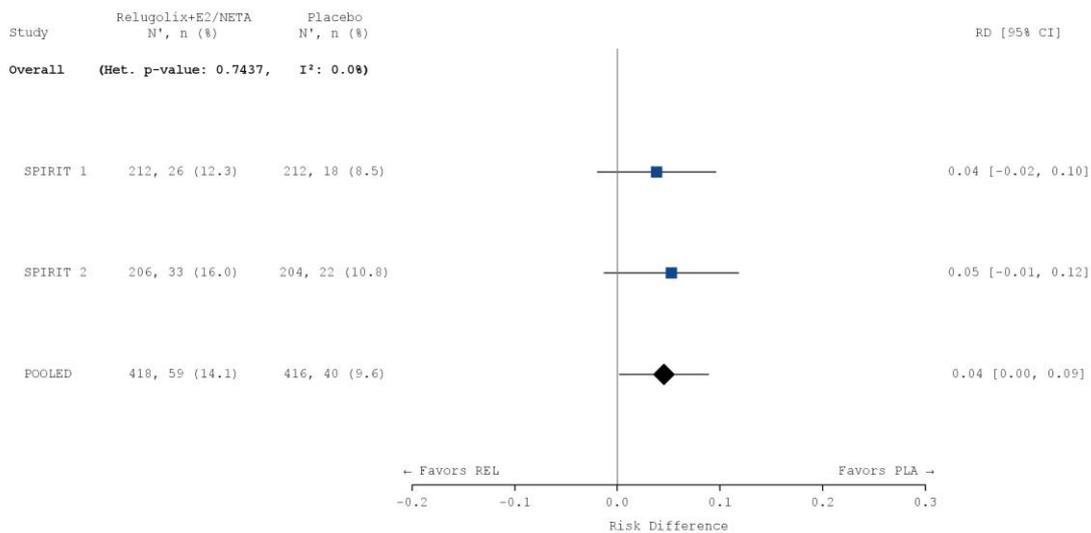


Abbildung 4-60: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

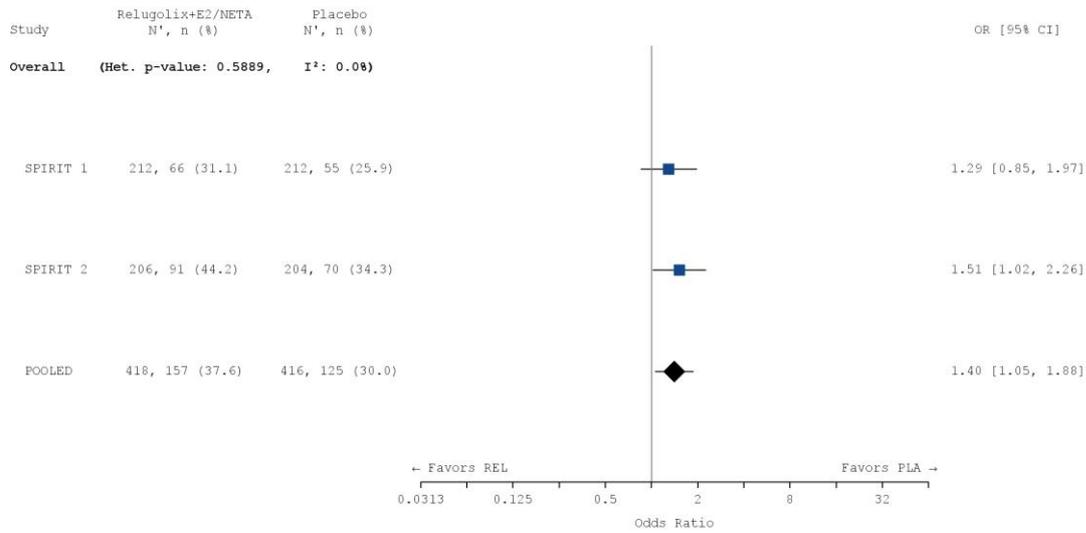
b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

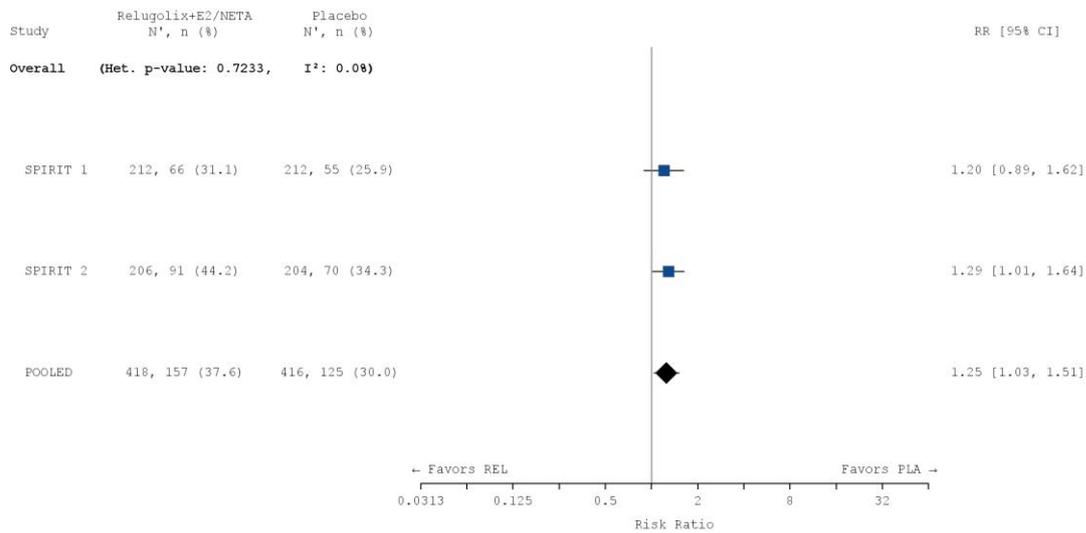
Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

a)



b)



c)

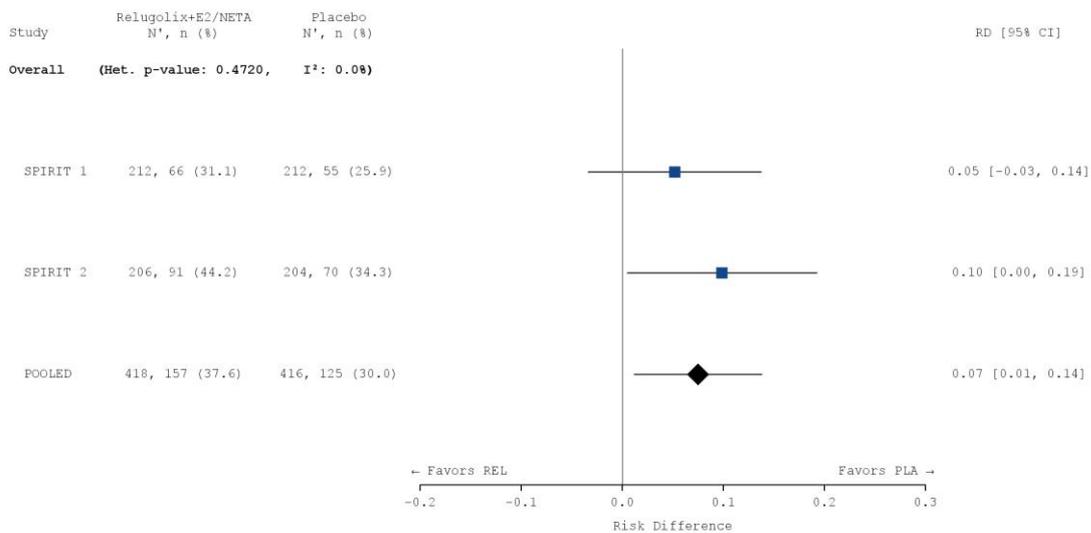


Abbildung 4-61: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – SOC „Erkrankungen des Nervensystems“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

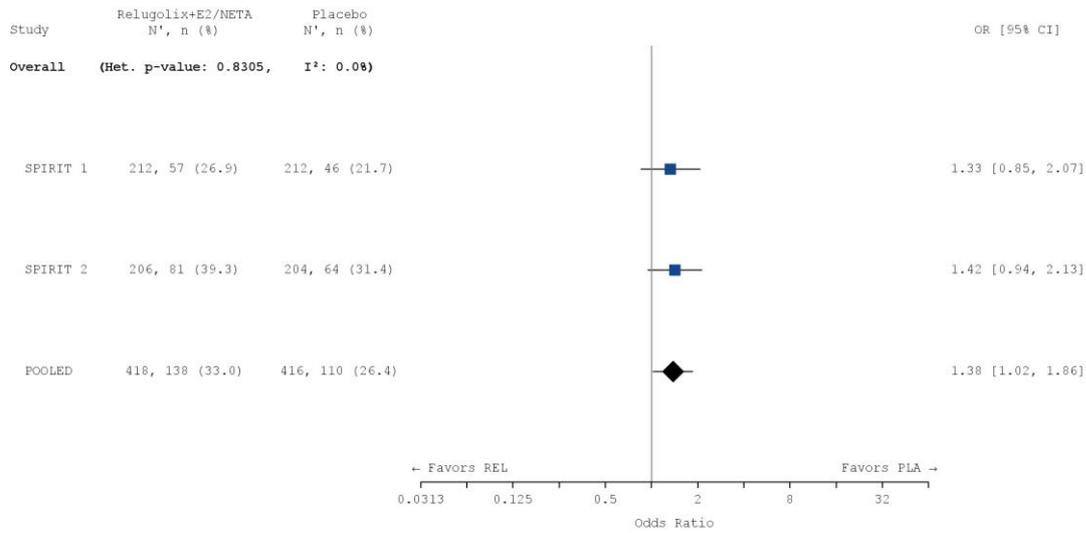
b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

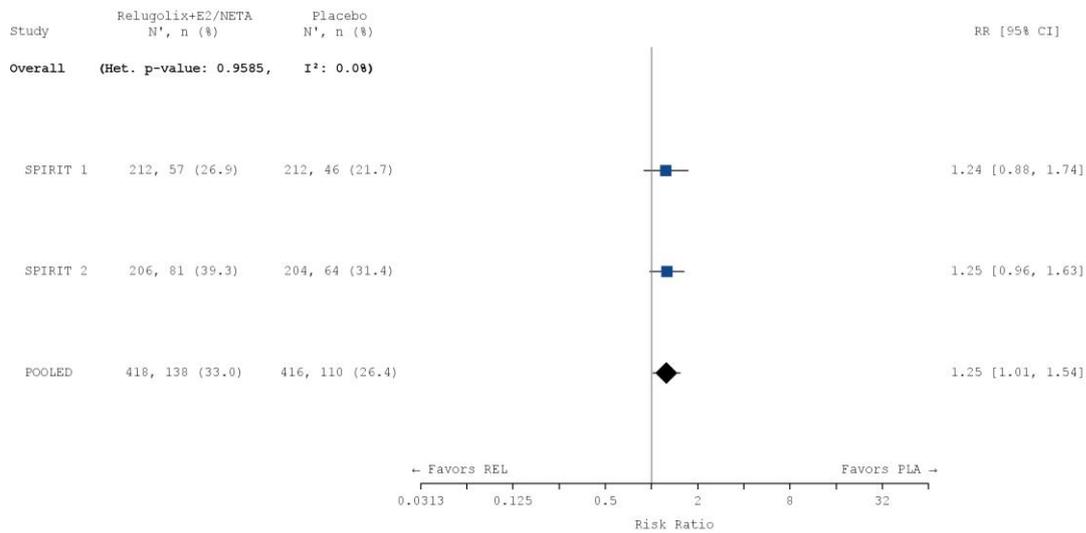
Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

a)



b)



c)

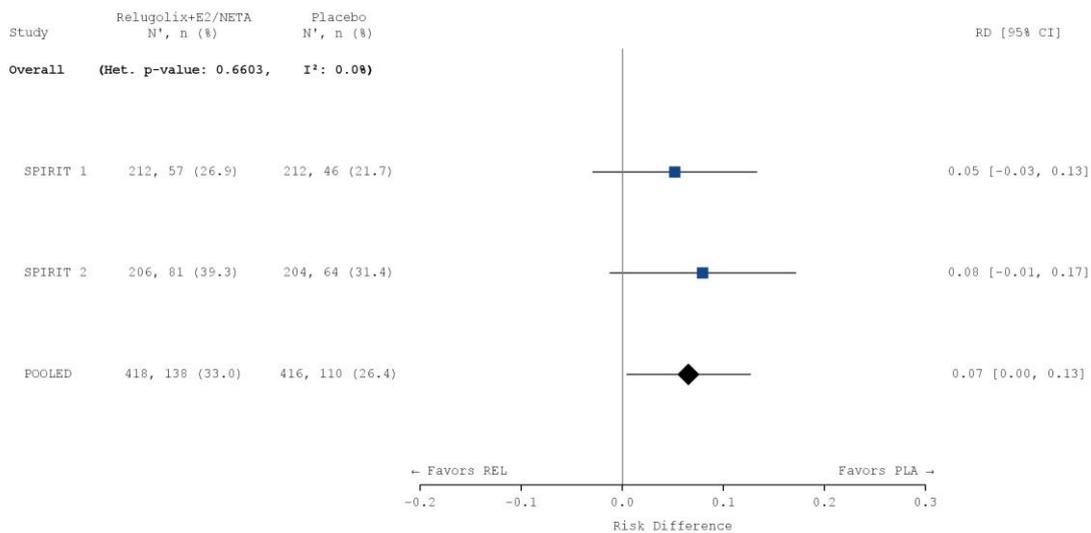


Abbildung 4-62: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – PT „Kopfschmerzen“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

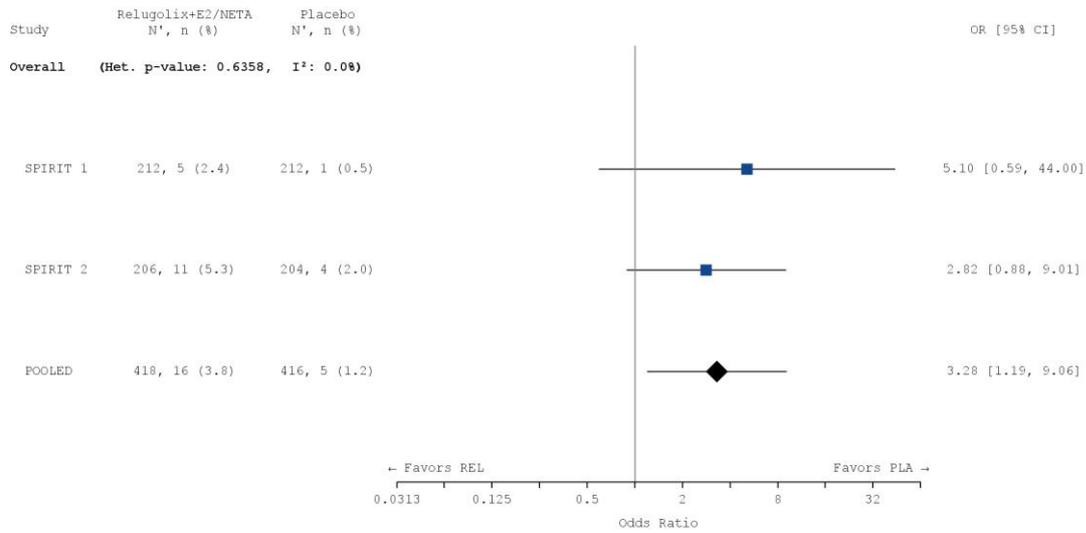
b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

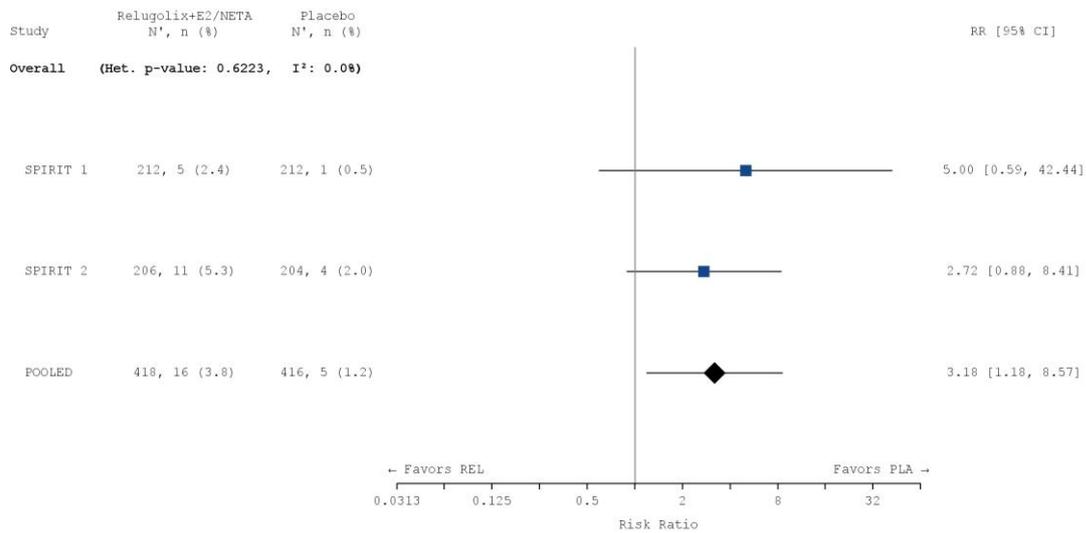
Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

a)



b)



c)

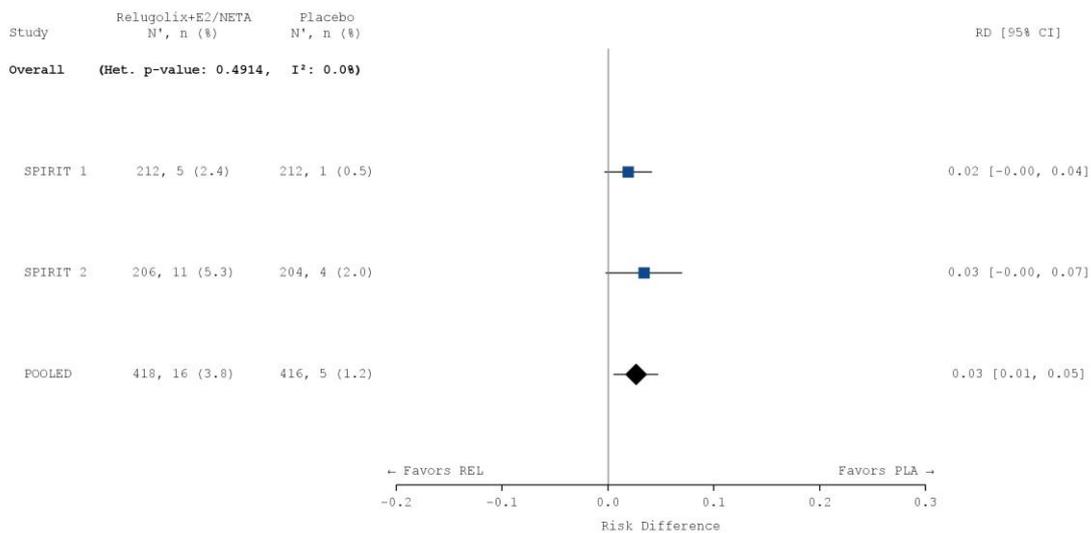


Abbildung 4-63: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – PT „Libido vermindert“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

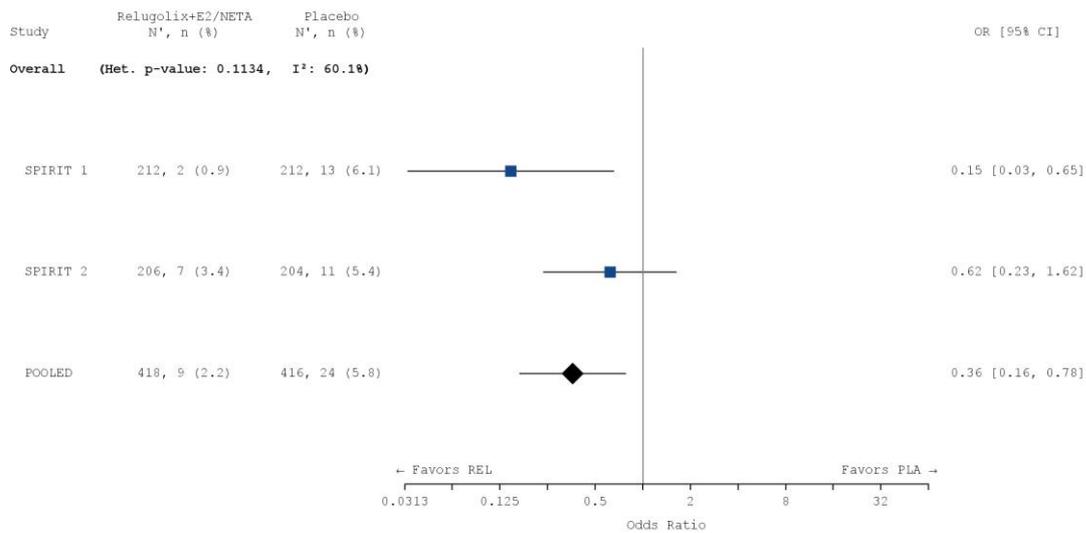
b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

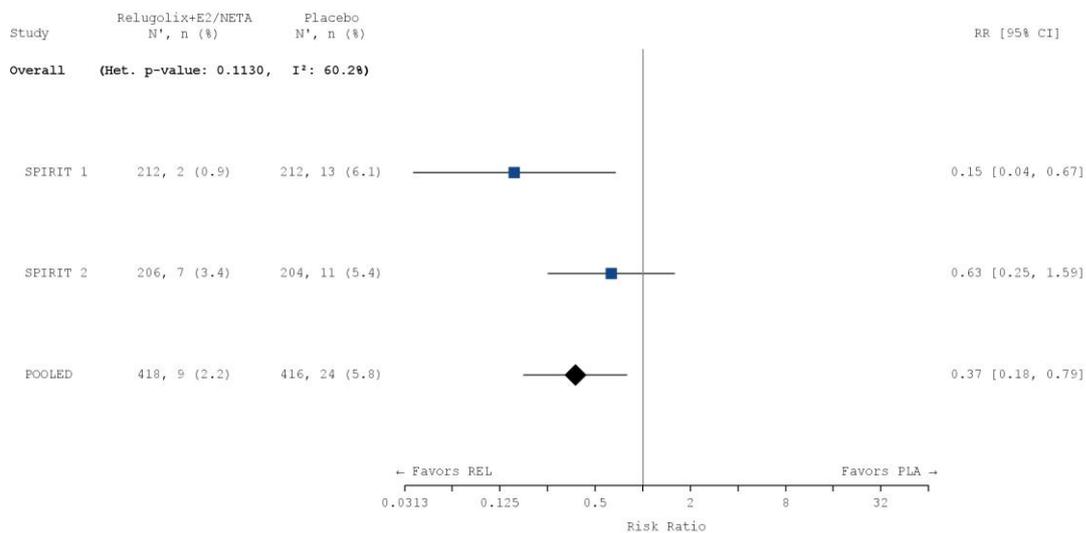
Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

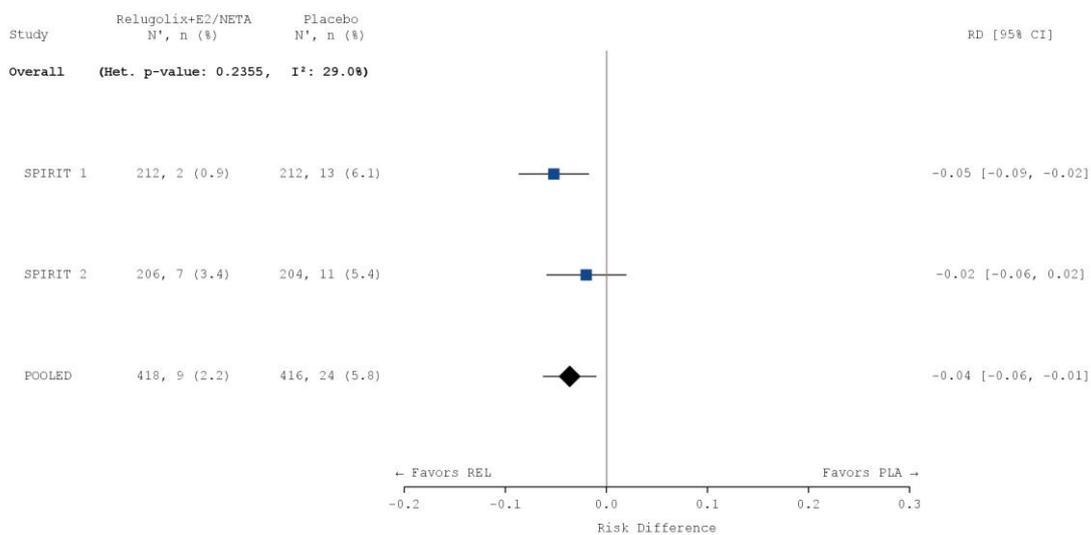
a)



b)



c)



**Abbildung 4-64: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – PT „Akne“**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

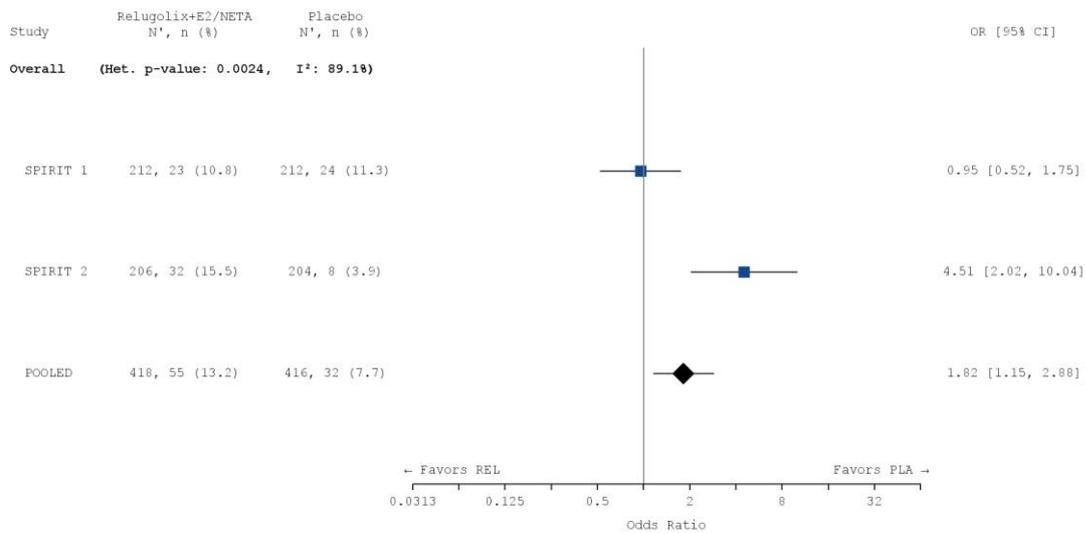
b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

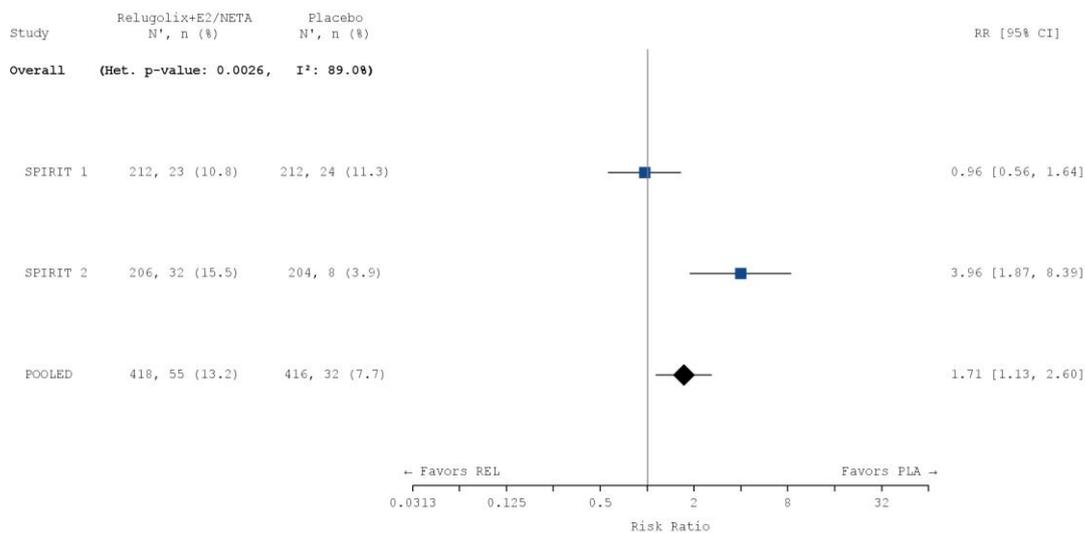
Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

a)



b)



c)

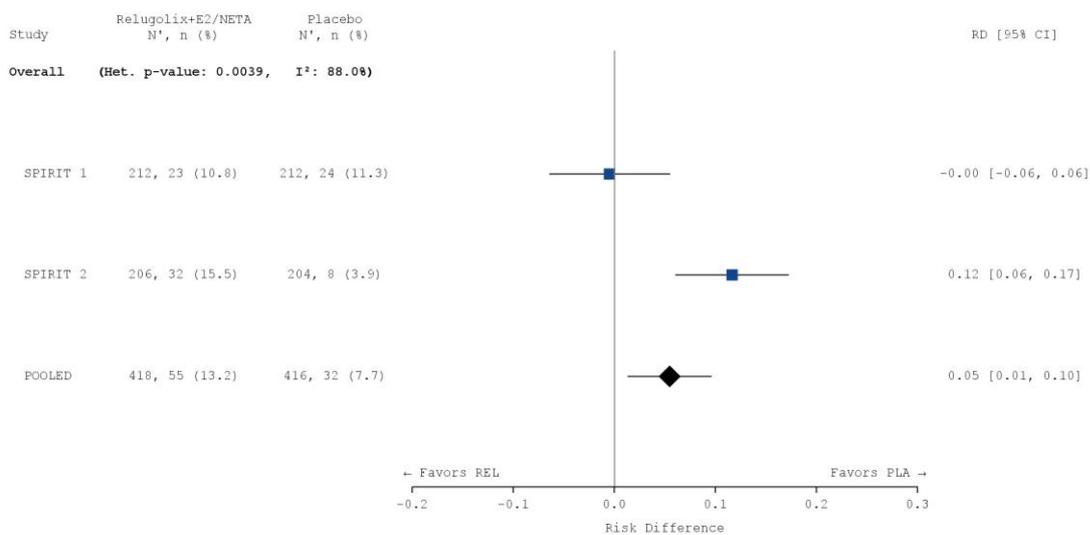


Abbildung 4-65: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – SOC: „Gefäßerkrankungen“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

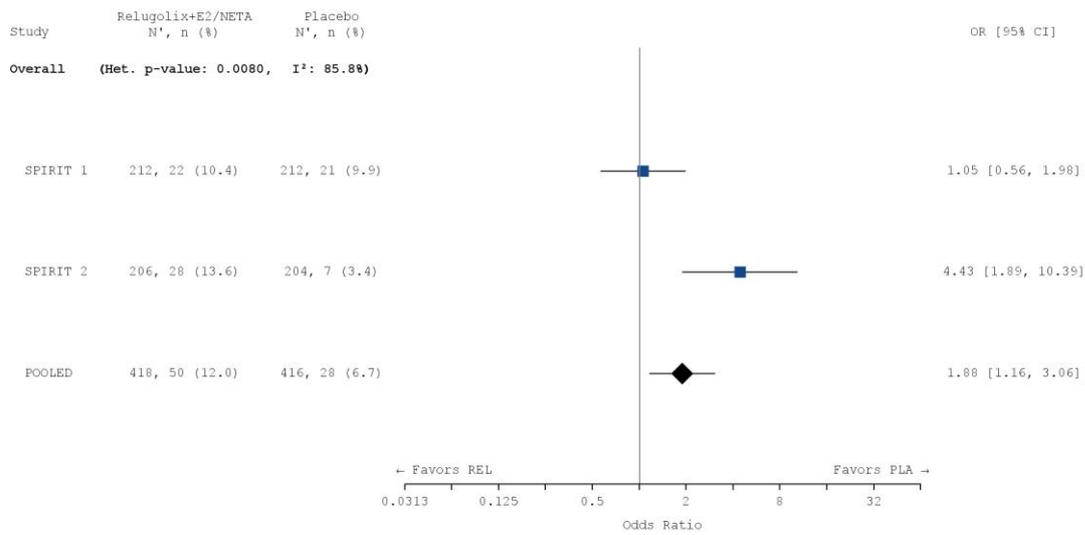
b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

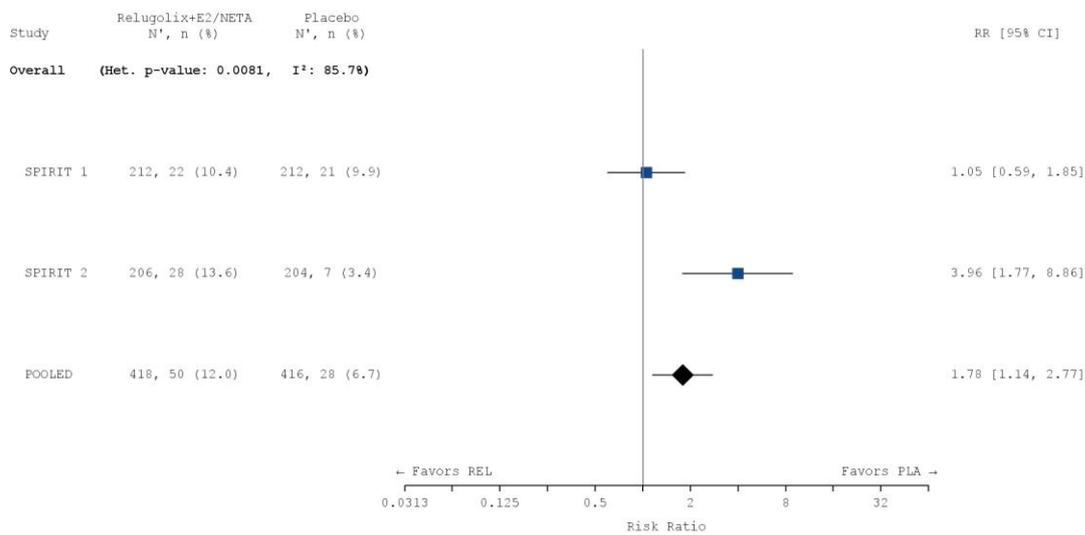
Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

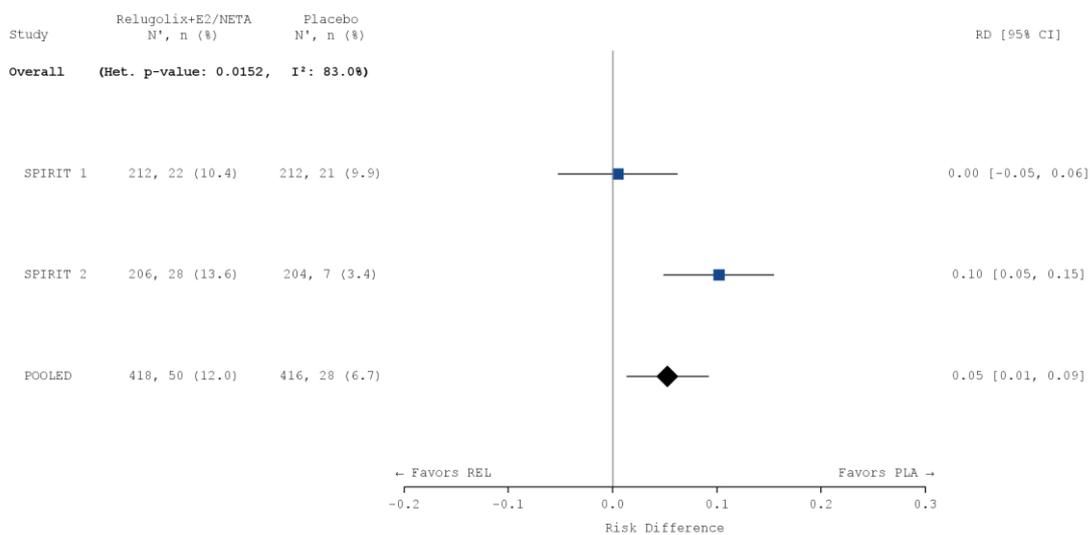
a)



b)



c)



## Abbildung 4-66: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – PT: „Hitzewallung“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-147: Meta-Analyse für „UE unabhängig vom Schweregrad“ auf Ebene der SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>UE, unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT</b>						
<b>Meta-Analyse</b>						
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	6 (1,4)	0,490 [0,182; 1,318]	0,497 [0,188; 1,312]	-0,015 [-0,034; 0,005]	0,1499
Placebo	416	12 (2,9)				
<b>PT: Anämie</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	6 (1,4)	0,591 [0,213; 1,641]	0,597 [0,219; 1,627]	-0,010 [-0,028; 0,009]	0,3078
Placebo	416	10 (2,4)				
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	86 (20,6)	1,217 [0,860; 1,722]	1,172 [0,884; 1,553]	0,030 [-0,023; 0,083]	0,2675
Placebo	416	73 (17,5)				
<b>PT: Übelkeit</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	25 (6,0)	1,495 [0,794; 2,812]	1,465 [0,803; 2,672]	0,019 [-0,011; 0,049]	0,2106
Placebo	416	17 (4,1)				
<b>PT: Zahnschmerzen</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	23 (5,5)	2,381 [1,114; 5,086]	2,283 [1,104; 4,724]	0,031 [0,005; 0,057]	0,0216
Placebo	416	10 (2,4)				
<b>PT: Diarrhoe</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	10 (2,4)	1,250 [0,488; 3,199]	1,244 [0,494; 3,131]	0,005 [-0,015; 0,024]	0,6415
Placebo	416	8 (1,9)				
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	30 (7,2)	0,994 [0,588; 1,682]	0,994 [0,610; 1,621]	-0,000 [-0,036; 0,035]	0,9823
Placebo	416	30 (7,2)				
<b>PT: Ermüdung</b>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Relugolix+E2/NETA	418	13 (3,1)	1,303	1,294	0,007	0,5338
Placebo	416	10 (2,4)	[0,565; 3,007]	[0,572; 2,929]	[-0,015; 0,029]	
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	126 (30,1)	1,294	1,205	0,051	0,0972
Placebo	416	104 (25,0)	[0,954; 1,756]	[0,966; 1,504]	[-0,009; 0,112]	
<b>PT: Nasopharyngitis</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	42 (10,0)	1,494	1,439	0,031	0,1117
Placebo	416	29 (7,0)	[0,909; 2,453]	[0,916; 2,262]	[-0,007; 0,068]	
<b>PT: Harnwegsinfektion</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	15 (3,6)	1,370	1,356	0,009	0,4346
Placebo	416	11 (2,6)	[0,621; 3,020]	[0,630; 2,919]	[-0,014; 0,033]	
<b>PT: Grippe</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	14 (3,3)	1,408	1,395	0,009	0,4135
Placebo	416	10 (2,4)	[0,618; 3,208]	[0,626; 3,105]	[-0,013; 0,032]	
<b>PT: Infektion der oberen Atemwege</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	12 (2,9)	0,917	0,920	-0,003	0,8321
Placebo	416	13 (3,1)	[0,413; 2,036]	[0,425; 1,990]	[-0,026; 0,021]	
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	15 (3,6)	0,737	0,747	-0,012	0,3816
Placebo	416	20 (4,8)	[0,372; 1,461]	[0,388; 1,438]	[-0,039; 0,015]	
<b>SOC: Untersuchungen</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	41 (9,8)	0,875	0,888	-0,012	0,5578
Placebo	416	46 (11,1)	[0,561; 1,366]	[0,596; 1,323]	[-0,054; 0,029]	
<b>PT: Knochendichte erniedrigt</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	16 (3,8)	1,800	1,767	0,017	0,1598
Placebo	416	9 (2,2)	[0,785; 4,125]	[0,790; 3,952]	[-0,006; 0,040]	
<b>PT: Vitamin D erniedrigt</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	5 (1,2)	0,265	0,277	-0,031	0,0057
Placebo	416	18 (4,3)	[0,097; 0,723]	[0,104; 0,737]	[-0,053; -0,009]	
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	12 (2,9)	0,790	0,796	-0,007	0,5480
Placebo	416	15 (3,6)	[0,365; 1,708]	[0,377; 1,680]	[-0,031; 0,017]	
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	59 (14,1)	1,545	1,467	0,045	0,0449
Placebo	416	40 (9,6)	[1,008; 2,369]	[1,006; 2,140]	[0,001; 0,089]	
<b>PT: Rueckenschmerzen</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	20 (4,8)	1,691	1,657	0,019	0,1542

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Placebo	416	12 (2,9)	[0,816; 3,508]	[0,821; 3,344]	[-0,007; 0,045]	
<i>PT: Arthralgie</i>						
Relugolix+E2/NETA	418	15 (3,6)	1,686	1,654	0,014	0,2195
Placebo	416	9 (2,2)	[0,727; 3,908]	[0,735; 3,726]	[-0,008; 0,037]	
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	157 (37,6)	1,405	1,249	0,075	0,0216
Placebo	416	125 (30,0)	[1,051; 1,878]	[1,032; 1,511]	[0,011; 0,138]	
<i>PT: Kopfschmerzen</i>						
Relugolix+E2/NETA	418	138 (33,0)	1,376	1,247	0,065	0,0375
Placebo	416	110 (26,4)	[1,019; 1,858]	[1,012; 1,537]	[0,004; 0,127]	
<i>PT: Schwindelgefuehl</i>						
Relugolix+E2/NETA	418	13 (3,1)	2,638	2,587	0,019	0,0584
Placebo	416	5 (1,2)	[0,932; 7,467]	[0,930; 7,199]	[-0,001; 0,039]	
<b>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	60 (14,4)	1,348	1,298	0,033	0,1539
Placebo	416	46 (11,1)	[0,894; 2,033]	[0,906; 1,860]	[-0,012; 0,078]	
<i>PT: Libido vermindert</i>						
Relugolix+E2/NETA	418	16 (3,8)	3,282	3,177	0,026	0,0156
Placebo	416	5 (1,2)	[1,189; 9,062]	[1,178; 8,571]	[0,005; 0,047]	
<i>PT: Depression</i>						
Relugolix+E2/NETA	418	10 (2,4)	1,431	1,419	0,007	0,4707
Placebo	416	7 (1,7)	[0,538; 3,803]	[0,546; 3,685]	[-0,012; 0,026]	
<i>PT: Stimmungsschwankungen</i>						
Relugolix+E2/NETA	418	10 (2,4)	1,109	1,107	0,002	0,8237
Placebo	416	9 (2,2)	[0,446; 2,759]	[0,454; 2,695]	[-0,018; 0,023]	
<b>SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	56 (13,4)	1,244	1,210	0,023	0,3042
Placebo	416	46 (11,1)	[0,820; 1,888]	[0,841; 1,743]	[-0,021; 0,068]	
<i>PT: Metrorrhagie</i>						
Relugolix+E2/NETA	418	13 (3,1)	2,195	2,152	0,017	0,1073
Placebo	416	6 (1,4)	[0,825; 5,839]	[0,827; 5,601]	[-0,004; 0,037]	
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	15 (3,6)	1,375	1,360	0,009	0,4295
Placebo	416	11 (2,6)	[0,623; 3,035]	[0,633; 2,920]	[-0,014; 0,033]	
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	42 (10,0)				0,9771

Placebo	416	42 (10,1)	0,993 [0,632; 1,562]	0,994 [0,663; 1,491]	-0,001 [-0,041; 0,040]	
<i>PT: Akne</i>						
Relugolix+E2/NETA	418	9 (2,2)	0,359	0,373	-0,036	0,0074
Placebo	416	24 (5,8)	[0,165; 0,782]	[0,175; 0,793]	[-0,063; -0,010]	
<i>PT: Alopezie</i>						
Relugolix+E2/NETA	418	9 (2,2)	0,587	0,596	-0,015	0,2085
Placebo	416	15 (3,6)	[0,254; 1,357]	[0,264; 1,347]	[-0,037; 0,008]	
<i>SOC: Gefäßerkrankungen</i>						
Relugolix+E2/NETA	418	55 (13,2)	1,819	1,712	0,055	0,0099
Placebo	416	32 (7,7)	[1,150; 2,879]	[1,129; 2,596]	[0,013; 0,096]	
<i>PT: Hitzewallung</i>						
Relugolix+E2/NETA	418	50 (12,0)	1,885	1,779	0,052	0,0095
Placebo	416	28 (6,7)	[1,161; 3,059]	[1,141; 2,773]	[0,013; 0,092]	
<p><sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie und Behandlungsarm, berechnet.</p> <p><sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet.</p> <p><sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet.</p> <p><sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet.</p> <p>Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>						

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**4.3.1.3.1.3 Sensitivitätsanalysen für UE (Gesamtrate) sowie schwere UE**

Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

**Sensitivitätsanalysen für UE (Gesamtrate) sowie schwere UE**

Gemäß den Anforderungen des G-BA werden nachfolgend Sensitivitätsanalysen für die Gesamtraten der UE und der schweren UE dargestellt. Dabei wurden die PT Dysurie, Beckenschmerz, Dyspareunie, Endometriose, Dysmenorrhoe und Uterusschmerz für diese Analyse ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4).

Wie aus der nachfolgenden Tabelle hervorgeht, unterstützen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für SPIRIT 1 und SPIRIT 2 die Ergebnisse der Hauptanalysen.

Tabelle 4-148: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen für UE (Gesamtrate) sowie schwere UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>UE, unabhängig vom Schweregrad</b>						
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	151 (71,2)	1,273 [0,844; 1,921]	1,079 [0,948; 1,227]	0,052 [-0,036; 0,140]	0,2952
Placebo	212	140 (66,0)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	166 (80,6)	1,420 [0,890; 2,265]	1,082 [0,974; 1,201]	0,061 [-0,020; 0,141]	0,1561
Placebo	204	152 (74,5)				
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>						
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	10 (4,7)	0,825 [0,349; 1,953]	0,833 [0,368; 1,887]	-0,009 [-0,052; 0,033]	0,8273
Placebo	212	12 (5,7)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	13 (6,3)	1,896 [0,740; 4,853]	1,839 [0,749; 4,515]	0,029 [-0,013; 0,070]	0,2513
Placebo	204	7 (3,4)				
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm adjustiert. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde basierend auf einem exakten Test nach Fisher berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde für OR und RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

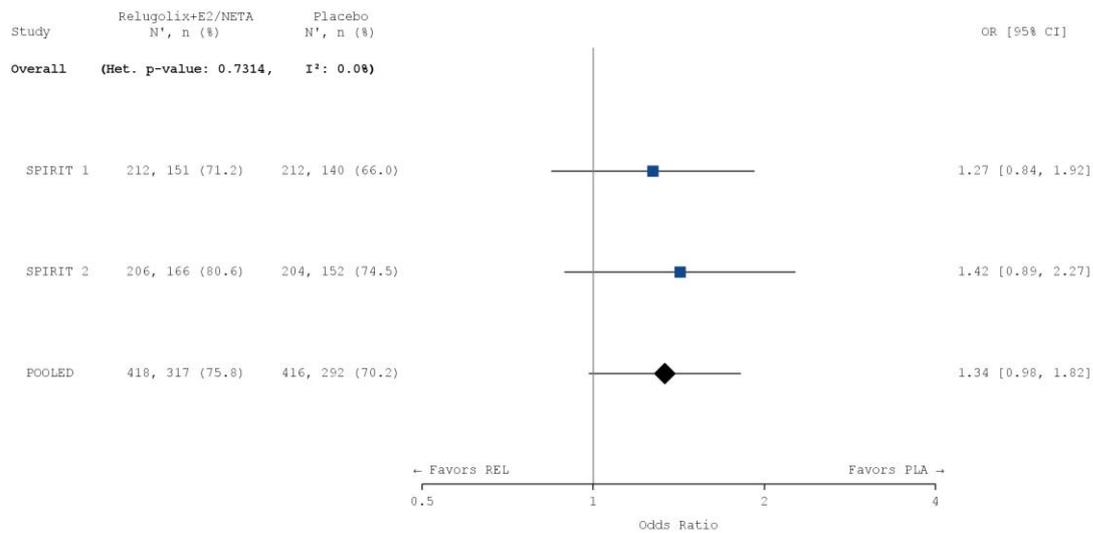
### **Meta-analytische Zusammenfassung der Sensitivitätsanalysen UE (Gesamtrate) sowie schwere UE**

Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

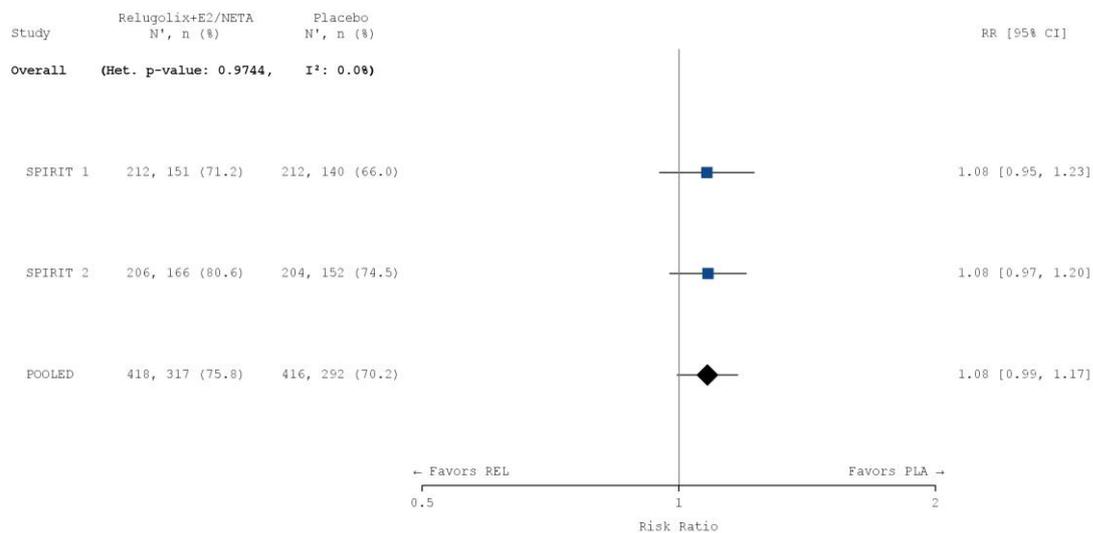
#### *Gesamtraten UE unabhängig vom Schweregrad*

Nachfolgend sind die Ergebnisse der meta-analytische Zusammenfassung der Sensitivitätsanalysen für UE, unabhängig vom Schweregrad, dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsrmen (RR [95 %-KI]: 1,080 [0,995; 1,173],  $p = 0,063$ ). Die Sensitivitätsanalyse bestätigt somit die Ergebnisse der Meta-Analyse der primären Auswertung.

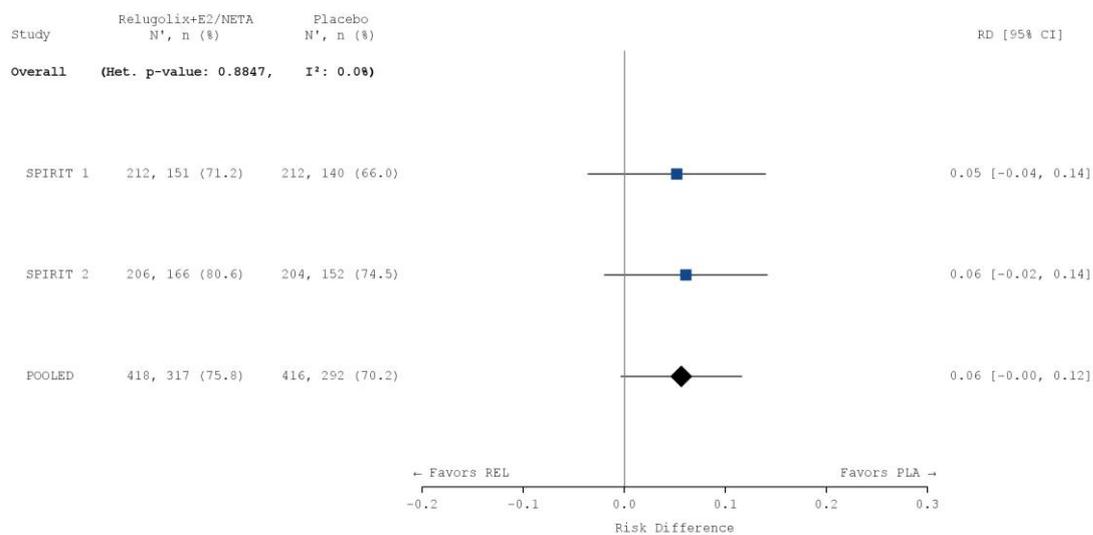
a)



b)



c)



## Abbildung 4-67: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse „UE, unabhängig vom Schweregrad“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

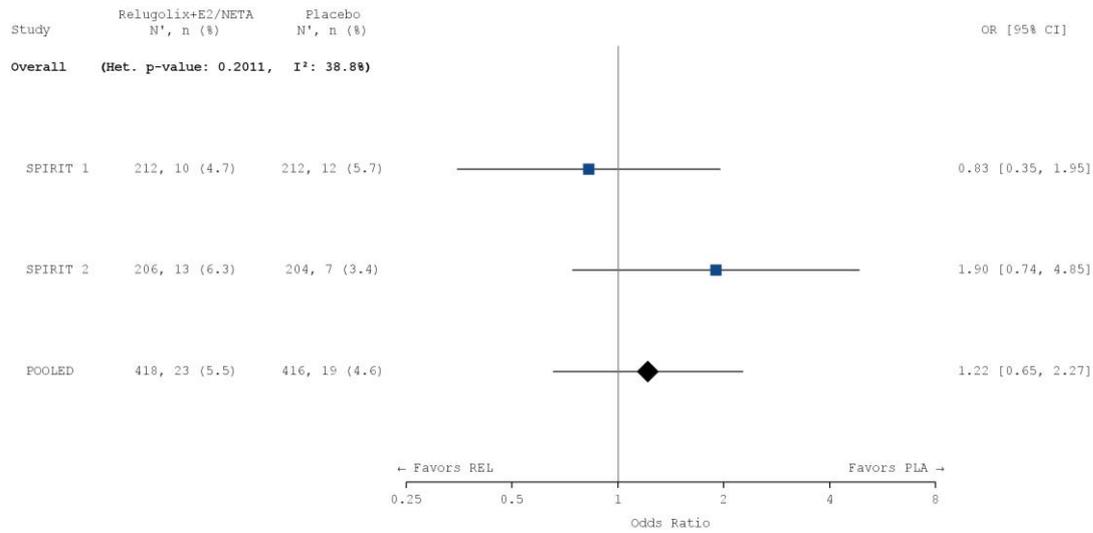
Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

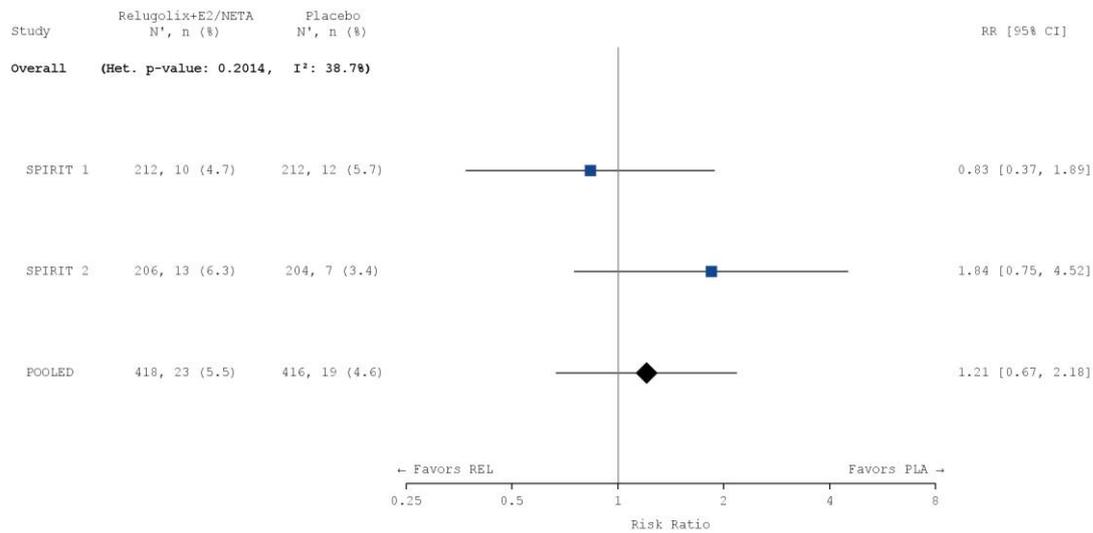
Tabelle 4-149: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse „UE, unabhängig vom Schweregrad“

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>UE, unabhängig vom Schweregrad</b>						
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	317 (75,8)	1,335	1,080	0,056	0,0663
Placebo	416	292 (70,2)	[0,981; 1,818]	[0,995; 1,173]	[-0,004; 0,116]	
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie und Behandlungsarm, berechnet. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

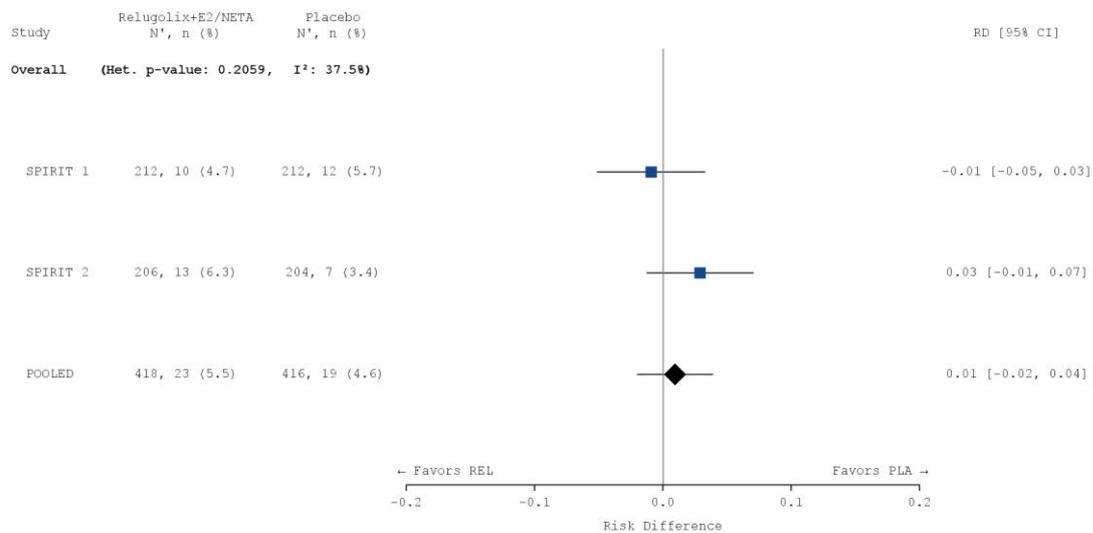
a)



b)



c)



**Abbildung 4-68: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse „schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ )“**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

**Tabelle 4-150: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse „schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ )“**

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>						
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	23 (5,5)	1,217 [0,652; 2,270]	1,205 [0,666; 2,181]	0,009 [-0,020; 0,039]	0,5371
Placebo	416	19 (4,6)				
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie und Behandlungsarm, berechnet. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

**Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.3.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

##### 4.3.1.3.1.3.2.1 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nachfolgend sind die Gesamtraten der SUE in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 dargestellt. Die Anzahl der SUE ist in beiden Studien gering und es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie SPIRIT 1 bzw. SPIRIT 2 wurde bei 1,4 % bzw. 4,4 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie ein SUE dokumentiert. In der Placebo-Gruppe trat bei 2,4 % bzw. bei 2,0 % der Patientinnen in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 ein SUE auf. In beiden Studien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo (RR [95 %-KI]: 0,600 [0,145; 2,479],  $p = 0,7239$  bzw. 2,228 [0,697; 7,120];  $p = 0,2592$ ).

Dabei gab es lediglich in SPIRIT 2 fünf Patientinnen, deren SUE als möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend klassifiziert wurden. Dabei handelte es sich in drei Fällen um Abdominalschmerz bzw. Unterbauchschmerz bei Patientinnen, die die Relugolix-Kombinationstherapie erhalten haben. Zwei dieser Ereignisse wurden erst nach Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation gemeldet. Für die Schmerzen konnten neben der Endometriose selbst keine weiteren Ursachen identifiziert werden. Bei einer Patientin wurde zusätzlich eine Ovarialzyste festgestellt [74]. In den weiteren beiden Fällen handelte es sich um das Auftreten von Selbstmordgedanken, wobei diese ausschließlich bei Patientinnen mit einer psychiatrischen Vorgeschichte (Patientin 11218034: Vorgeschichte von Angstzuständen, Depressionen und Suizidversuchen; Patientin 32148002: Vorgeschichte von Depressionen) auftraten [74]. In SPIRIT 1 wurde keines der berichteten SUE als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend klassifiziert [73].

Todesfälle traten in beiden Studien nicht auf.

Tabelle 4-151: Ergebnisse für „SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Schwerwiegende UE</b>						
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	3 (1,4)	0,594 [0,140; 2,519]	0,600 [0,145; 2,479]	-0,009 [-0,035; 0,016]	0,7239
Placebo	212	5 (2,4)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	9 (4,4)	2,284 [0,692; 7,539]	2,228 [0,697; 7,120]	0,024 [-0,010; 0,058]	0,2592
Placebo	204	4 (2,0)				

<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm adjustiert.  
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.

<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.

<sup>4</sup> Der p-Wert wurde basierend auf einem exakten Test nach Fisher berechnet.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde für OR und RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.

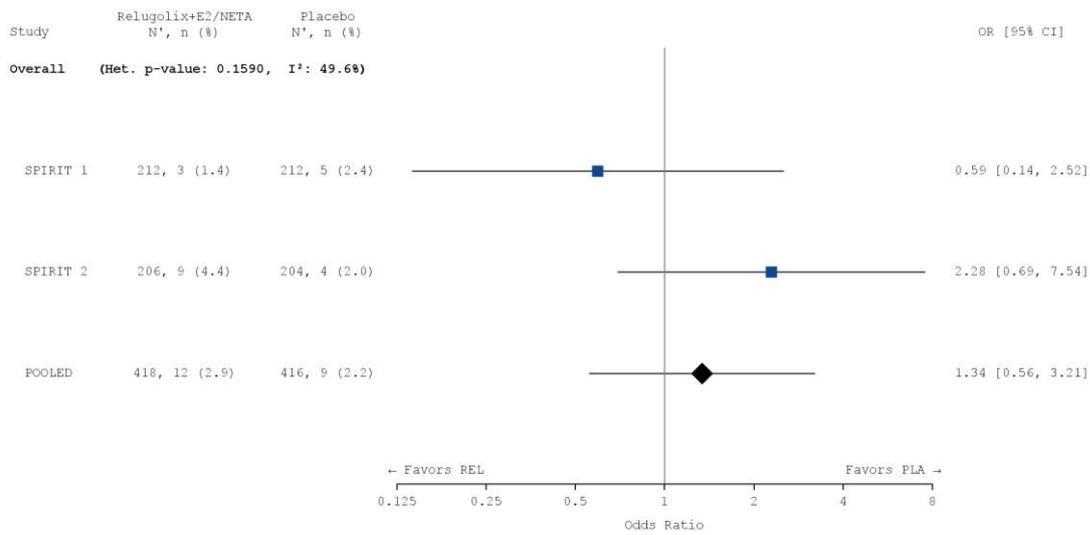
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

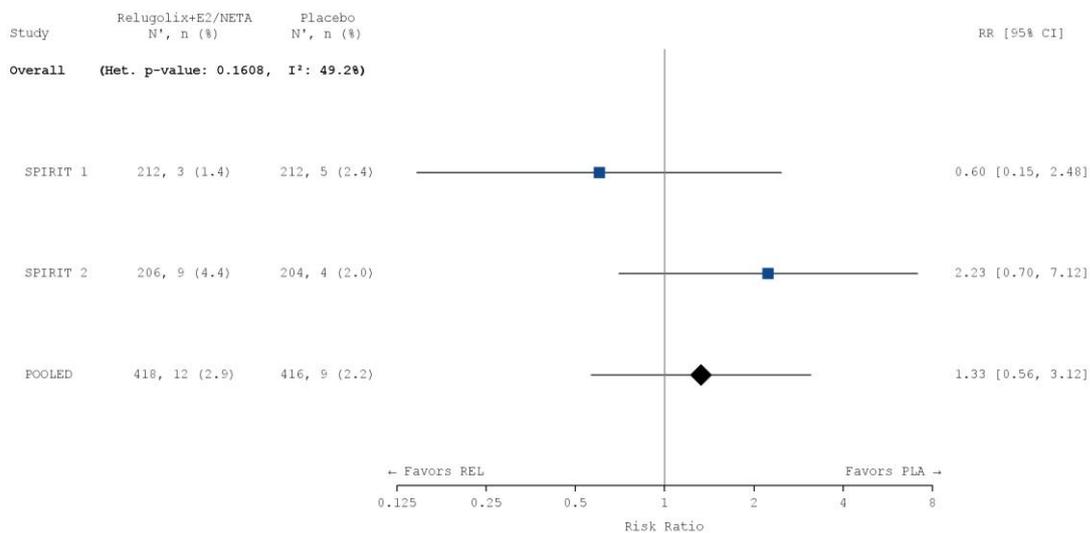
### **Meta-Analytische Zusammenfassung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)**

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für SUE dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 49,2\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 1,326 [0,564; 3,116],  $p = 0,5165$ ). Die Meta-Analyse bestätigt somit die Einzelergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit der SUE.

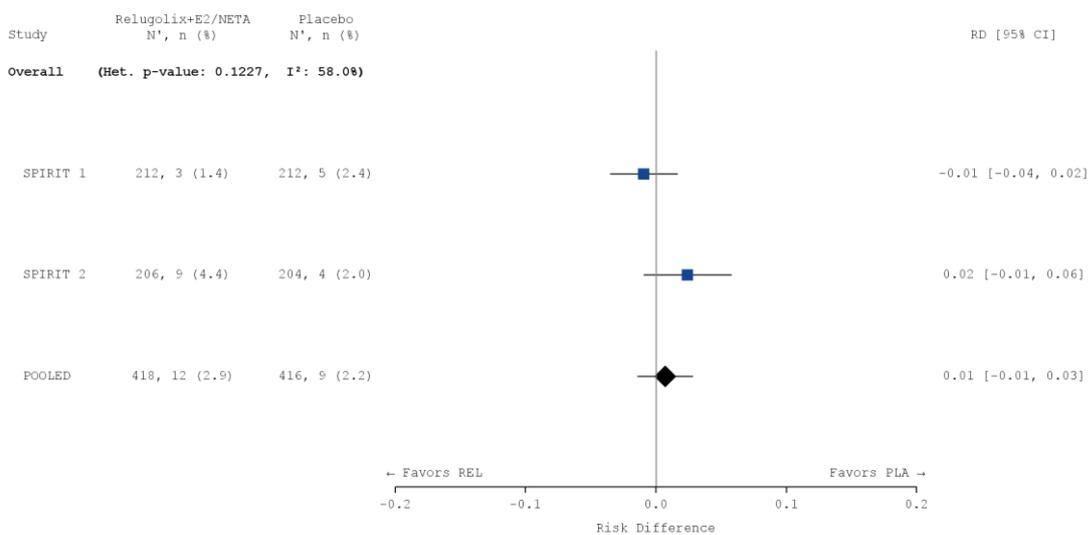
a)



b)



c)



### Abbildung 4-69: Meta-Analyse für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-152: Meta-Analyse für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Schwerwiegende UE</b>						
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	12 (2,9)	1,336	1,326	0,007	0,5165
Placebo	416	9 (2,2)	[0,556; 3,207]	[0,564; 3,116]	[-0,014; 0,028]	
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie und Behandlungsarm, berechnet. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### **4.3.1.3.1.3.2.2 SUE auf Ebene der SOC und PT**

*Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

In der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wurden kein SUE auf Ebene der SOC und PT für mindestens 5 % der Patientinnen in einer der Behandlungsgruppen berichtet.

#### 4.3.1.3.1.3.2.3 Sensitivitätsanalysen für SUE

Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

#### Sensitivitätsanalysen für SUE

Gemäß den Anforderungen des G-BA werden nachfolgend Sensitivitätsanalysen für die Gesamtraten der SUE dargestellt. Dabei wurden die PT Dysurie, Beckenschmerz, Dyspareunie, Endometriose, Dysmenorrhoe und Uterusschmerz für diese Analyse ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4).

Wie aus der nachfolgenden Tabelle hervorgeht, unterstützen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für SPIRIT 1 und SPIRIT 2 die Ergebnisse der Hauptanalysen.

Tabelle 4-153: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen für „SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Schwerwiegende UE</b>						
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	3 (1,4)	0,594 [0,140; 2,519]	0,600 [0,145; 2,479]	-0,009 [-0,035; 0,016]	0,7239
Placebo	212	5 (2,4)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	9 (4,4)	2,284 [0,692; 7,539]	2,228 [0,697; 7,120]	0,024 [-0,010; 0,058]	0,2592
Placebo	204	4 (2,0)				
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm adjustiert. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde basierend auf einem exakten Test nach Fisher berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde für OR und RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

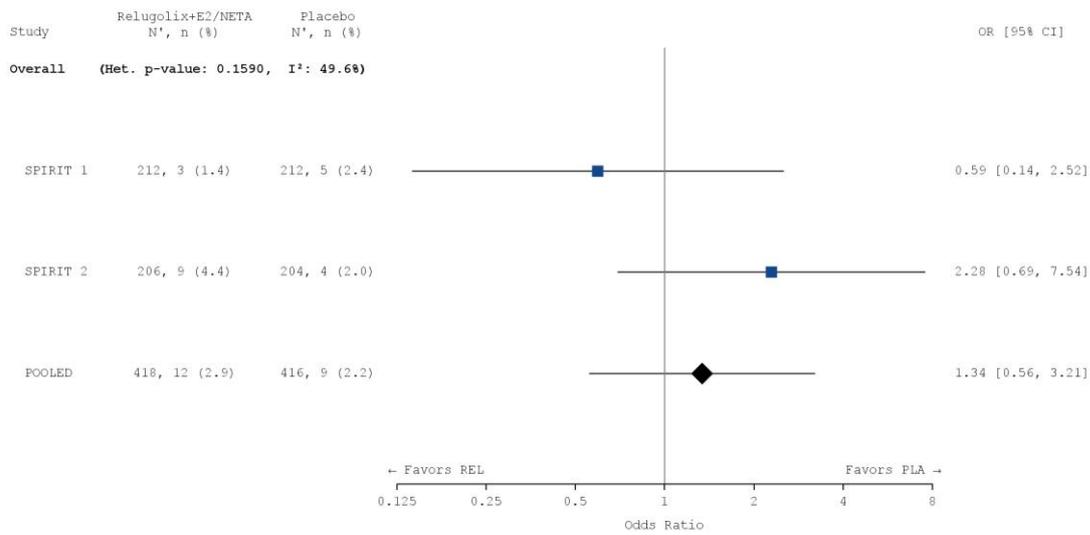
#### Meta-analytische Zusammenfassung der Sensitivitätsanalysen der SUE

Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

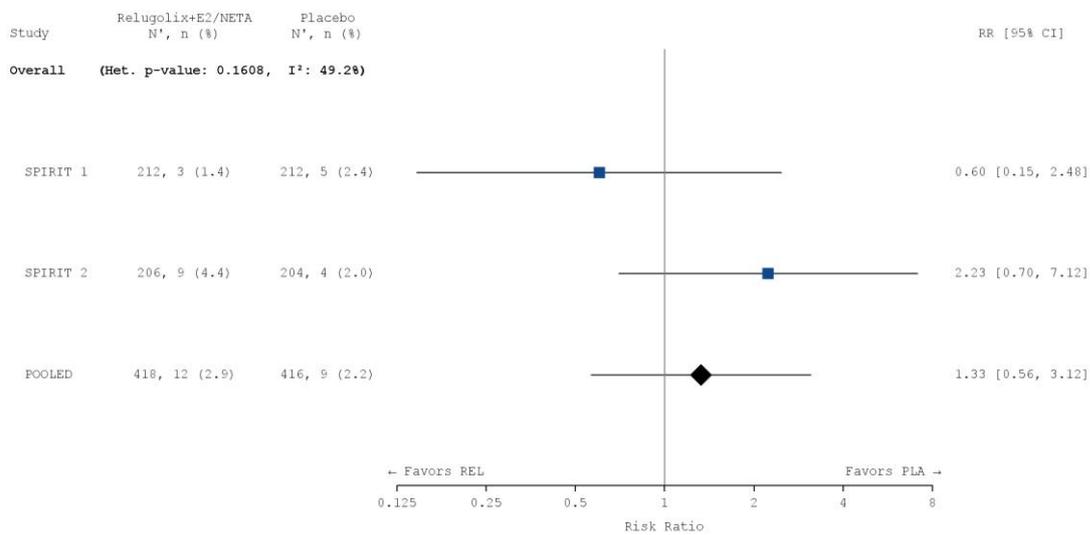
Nachfolgend sind die Ergebnisse der meta-analytische Zusammenfassung der Sensitivitätsanalysen für SUE dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests

zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 49,2 \%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 1,326 [0,564; 3,116],  $p = 0,5165$ ). Die Sensitivitätsanalyse bestätigt somit die Ergebnisse der Meta-Analyse der primären Auswertung.

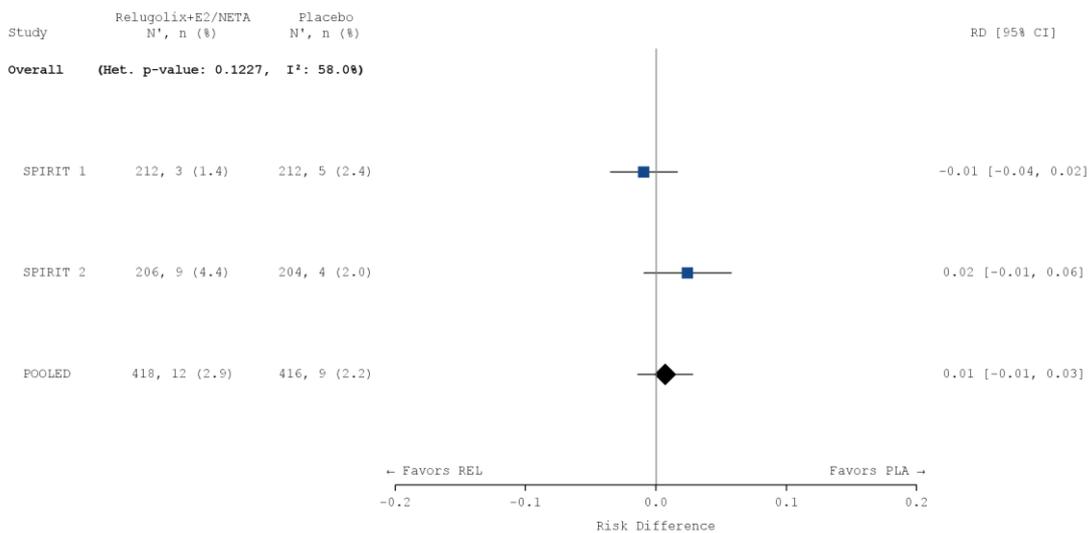
a)



b)



c)



### Abbildung 4-70: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse der „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-154: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse der „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Schwerwiegende UE</b>						
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	12 (2,9)	1,336	1,326	0,007	0,5165
Placebo	416	9 (2,2)	[0,556; 3,207]	[0,564; 3,116]	[-0,014; 0,028]	
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie und Behandlungsarm, berechnet. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

### 4.3.1.3.1.3.3 Therapieabbrüche aufgrund von UE

#### 4.3.1.3.1.3.3.1 Therapieabbrüche aufgrund von UE

Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

#### Therapieabbrüche aufgrund von UE

Nachfolgend sind die Therapieabbrüche aufgrund von UE dargestellt. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren in beiden Studien selten und traten unter der Relugolix-Kombinationstherapie bei 3,8 % bzw. 5,3 % der Patientinnen auf. In der Placebo-Gruppe brachen 1,9 % bzw. 3,9 % der Patientinnen in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 die Behandlung aufgrund von UE ab. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist in beiden Studien statistisch nicht signifikant (RR [95 % KI]: 2,000 [0,611; 6,542],  $p = 0,3807$  bzw. 1,362 [0,559; 3,315],  $p = 0,6397$ ).

Tabelle 4-155: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Therapieabbrüche aufgrund von UE</b>						
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	8 (3,8)	2,039 [0,605; 6,877]	2,000 [0,611; 6,542]	0,019 [-0,013; 0,050]	0,3807
Placebo	212	4 (1,9)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	11 (5,3)	1,382 [0,544; 3,510]	1,362 [0,559; 3,315]	0,014 [-0,026; 0,055]	0,6397
Placebo	204	8 (3,9)				
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm adjustiert. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde basierend auf einem exakten Test nach Fisher berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde für OR und RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

**Meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu UE, differenziert nach Schweregrad**

Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für UE, unabhängig vom Schweregrad, dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0 \%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 1,574 [0,775; 3,197],  $p = 0,2061$ ). Die Meta-Analyse bestätigt somit die Einzelergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund von UE.



## Abbildung 4-71: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-156: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Therapieabbrüche aufgrund von UE</b>						
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	19 (4,5)	1,603	1,574	0,017	0,2061
Placebo	416	12 (2,9)	[0,767; 3,348]	[0,775; 3,197]	[-0,009; 0,042]	
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie und Behandlungsarm, berechnet. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

## Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**4.3.1.3.1.3.3.2 Therapieabbrüche aufgrund von UE auf Ebene der SOC und PT**

Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

**Therapieabbrüche aufgrund von UE auf Ebene der SOC und PT**

Nachfolgend sind die Gründe für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen deskriptiv auf Ebene der SOC und PT dargestellt.

Tabelle 4-157: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ auf Ebene der SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)
<b><i>SPIRIT 1</i></b>		
<b><i>SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i></b>		
Relugolix+E2/NETA	212	1 (0,5)
Placebo	212	0
<b><i>PT: Vertigo</i></b>		
Relugolix+E2/NETA	212	1 (0,5)
Placebo	212	0
<b><i>SOC: Augenerkrankungen</i></b>		
Relugolix+E2/NETA	212	1 (0,5)
Placebo	212	0
<b><i>PT: Mouches volantes</i></b>		
Relugolix+E2/NETA	212	1 (0,5)
Placebo	212	0
<b><i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></b>		
Relugolix+E2/NETA	212	1 (0,5)
Placebo	212	0
<b><i>PT: Diarrhoe</i></b>		
Relugolix+E2/NETA	212	1 (0,5)
Placebo	212	0
<b><i>SOC: Untersuchungen</i></b>		
Relugolix+E2/NETA	212	0
Placebo	212	1 (0,5)
<b><i>PT: Gewicht erhöht</i></b>		
Relugolix+E2/NETA	212	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Placebo	212	1 (0,5)
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
Relugolix+E2/NETA	212	1 (0,5)
Placebo	212	0
<i>PT: Schmerz in einer Extremität</i>		
Relugolix+E2/NETA	212	1 (0,5)
Placebo	212	0
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Relugolix+E2/NETA	212	2 (0,9)
Placebo	212	0
<i>PT: Kopfschmerzen</i>		
Relugolix+E2/NETA	212	2 (0,9)
Placebo	212	0
<b>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</b>		
Relugolix+E2/NETA	212	2 (0,9)
Placebo	212	1 (0,5)
<i>PT: Depression</i>		
Relugolix+E2/NETA	212	2 (0,9)
Placebo	212	0
<i>PT: Suizidgedanken</i>		
Relugolix+E2/NETA	212	0
Placebo	212	1 (0,5)
<b>SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>		
Relugolix+E2/NETA	212	3 (1,4)
Placebo	212	1 (0,5)
<i>PT: Endometriose</i>		
Relugolix+E2/NETA	212	1 (0,5)
Placebo	212	0
<i>PT: Menopausale Symptome</i>		
Relugolix+E2/NETA	212	1 (0,5)
Placebo	212	0
<i>PT: Vaginale Blutung</i>		
Relugolix+E2/NETA	212	1 (0,5)
Placebo	212	0
<i>PT: Ovarialzyste</i>		
Relugolix+E2/NETA	212	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Placebo	212	1 (0,5)
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
Relugolix+E2/NETA	212	1 (0,5)
Placebo	212	1 (0,5)
<b>PT: Ausschlag generalisiert</b>		
Relugolix+E2/NETA	212	1 (0,5)
Placebo	212	0
<b>PT: Akne</b>		
Relugolix+E2/NETA	212	0
Placebo	212	1 (0,5)
<b>PT: Alopezie</b>		
Relugolix+E2/NETA	212	0
Placebo	212	1 (0,5)
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>		
Relugolix+E2/NETA	212	0
Placebo	212	1 (0,5)
<b>PT: Hitzewallung</b>		
Relugolix+E2/NETA	212	0
Placebo	212	1 (0,5)
<b>SPIRIT 2</b>		
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Relugolix+E2/NETA	206	1 (0,5)
Placebo	204	0
<b>PT: Anämie</b>		
Relugolix+E2/NETA	206	1 (0,5)
Placebo	204	0
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Relugolix+E2/NETA	206	4 (1,9)
Placebo	204	0
<b>PT: Bauch aufgetrieben</b>		
Relugolix+E2/NETA	206	2 (1,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Placebo	204	0
<i>PT: Abdominalschmerz</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	1 (0,5)
Placebo	204	0
<i>PT: Uebelkeit</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	1 (0,5)
Placebo	204	0
<i>PT: Zahnschmerzen</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	1 (0,5)
Placebo	204	0
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Relugolix+E2/NETA	206	0
Placebo	204	1 (0,5)
<i>PT: Infektion der oberen Atemwege</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	0
Placebo	204	1 (0,5)
<b>SOC: Untersuchungen</b>		
Relugolix+E2/NETA	206	1 (0,5)
Placebo	204	0
<i>PT: Gewicht erhoeht</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	1 (0,5)
Placebo	204	0
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
Relugolix+E2/NETA	206	0
Placebo	204	1 (0,5)
<i>PT: Arthralgie</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	0
Placebo	204	1 (0,5)
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Relugolix+E2/NETA	206	0
Placebo	204	1 (0,5)
<i>PT: Hemiparese</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	0
Placebo	204	1 (0,5)
<b>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</b>		
Relugolix+E2/NETA	206	5 (2,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Placebo	204	4 (2,0)
<i>PT: Suizidgedanken</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	2 (1,0)
Placebo	204	1 (0,5)
<i>PT: Affektlabilitaet</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	1 (0,5)
Placebo	204	0
<i>PT: Depression</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	1 (0,5)
Placebo	204	1 (0,5)
<i>PT: Libido vermindert</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	1 (0,5)
Placebo	204	0
<i>PT: Stimmungsaenderung</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	1 (0,5)
Placebo	204	0
<i>PT: Stimmungsschwankungen</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	1 (0,5)
Placebo	204	0
<i>PT: Angst</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	0
Placebo	204	1 (0,5)
<i>PT: Generalisierte Angststoerung</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	0
Placebo	204	1 (0,5)
<i>PT: Angst und depressive Stoerung, gemischt</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	0
Placebo	204	1 (0,5)
<b><i>SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i></b>		
Relugolix+E2/NETA	206	4 (1,9)
Placebo	204	1 (0,5)
<i>PT: Dyspareunia</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	1 (0,5)
Placebo	204	0
<i>PT: Menstruation unregelmässig</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	1 (0,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Placebo	204	0
<i>PT: Ovarialzyste</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	1 (0,5)
Placebo	204	0
<i>PT: Uterusblutung</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	1 (0,5)
Placebo	204	0
<i>PT: Vaginale Blutung</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	1 (0,5)
Placebo	204	0
<i>PT: Metrorrhagie</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	0
Placebo	204	1 (0,5)
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Relugolix+E2/NETA	206	0
Placebo	204	1 (0,5)
<i>PT: Dyspnoe</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	0
Placebo	204	1 (0,5)
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
Relugolix+E2/NETA	206	1 (0,5)
Placebo	204	0
<i>PT: Hyperhidrosis</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	1 (0,5)
Placebo	204	0
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>		
Relugolix+E2/NETA	206	4 (1,9)
Placebo	204	1 (0,5)
<i>PT: Hitzewallung</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	2 (1,0)
Placebo	204	1 (0,5)
<i>PT: Haematom</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	1 (0,5)
Placebo	204	0
<i>PT: Hypertonie</i>		
Relugolix+E2/NETA	206	1 (0,5)

Placebo	204	0
N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N		

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

### Gepoolte Ergebnisse der Therapieabbrüche aufgrund von UE auf Ebene der SOC und PT

Nachfolgend sind die Gründe für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen deskriptiv auf Ebene der SOC und PT für die gepoolten Daten der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 dargestellt.

Tabelle 4-158: Gepoolte Daten zu „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ auf Ebene der SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)
<i>Meta-Analyse</i>		
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	0
<b>PT: Anämie</b>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	0
<b>SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	0
<b>PT: Vertigo</b>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>SOC: Augenerkrankungen</b>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	0
<i>PT: Mouches volantes</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	0
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Relugolix+E2/NETA	418	5 (1,2)
Placebo	416	0
<i>PT: Bauch aufgetrieben</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	2 (0,5)
Placebo	416	0
<i>PT: Abdominalschmerz</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	0
<i>PT: Diarrhoe</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	0
<i>PT: Uebelkeit</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	0
<i>PT: Zahnschmerzen</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	0
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Relugolix+E2/NETA	418	0
Placebo	416	1 (0,2)
<i>PT: Infektion der oberen Atemwege</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	0
Placebo	416	1 (0,2)
<b>SOC: Untersuchungen</b>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	1 (0,2)
<i>PT: Gewicht erhoeht</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Placebo	416	1 (0,2)
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	1 (0,2)
<i>PT: Schmerz in einer Extremität</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	0
<i>PT: Arthralgie</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	0
Placebo	416	1 (0,2)
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Relugolix+E2/NETA	418	2 (0,5)
Placebo	416	1 (0,2)
<i>PT: Kopfschmerzen</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	2 (0,5)
Placebo	416	0
<i>PT: Hemiparese</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	0
Placebo	416	1 (0,2)
<b>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</b>		
Relugolix+E2/NETA	418	7 (1,7)
Placebo	416	5 (1,2)
<i>PT: Depression</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	3 (0,7)
Placebo	416	1 (0,2)
<i>PT: Suizidgedanken</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	2 (0,5)
Placebo	416	2 (0,5)
<i>PT: Affektlabilität</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	0
<i>PT: Libido vermindert</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	0
<i>PT: Stimmungsänderung</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<i>PT: Stimmungsschwankungen</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	0
<i>PT: Angst</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	0
Placebo	416	1 (0,2)
<i>PT: Generalisierte Angststoerung</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	0
Placebo	416	1 (0,2)
<i>PT: Angst und depressive Stoerung, gemischt</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	0
Placebo	416	1 (0,2)
<b><i>SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i></b>		
Relugolix+E2/NETA	418	7 (1,7)
Placebo	416	2 (0,5)
<i>PT: Vaginale Blutung</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	2 (0,5)
Placebo	416	0
<i>PT: Dyspareunia</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	0
<i>PT: Endometriose</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	0
<i>PT: Menopausale Symptome</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	0
<i>PT: Menstruation unregelmässig</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	0
<i>PT: Ovarialzyste</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	1 (0,2)
<i>PT: Uterusblutung</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	0
<i>PT: Metrorrhagie</i>		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Relugolix+E2/NETA	418	0
Placebo	416	1 (0,2)
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Relugolix+E2/NETA	418	0
Placebo	416	1 (0,2)
<i>PT: Dyspnoe</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	0
Placebo	416	1 (0,2)
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
Relugolix+E2/NETA	418	2 (0,5)
Placebo	416	1 (0,2)
<i>PT: Hyperhidrosis</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	0
<i>PT: Ausschlag generalisiert</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	0
<i>PT: Akne</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	0
Placebo	416	1 (0,2)
<i>PT: Alopezie</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	0
Placebo	416	1 (0,2)
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>		
Relugolix+E2/NETA	418	4 (1,0)
Placebo	416	2 (0,5)
<i>PT: Hitzewallung</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	2 (0,5)
Placebo	416	2 (0,5)
<i>PT: Haematom</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)
Placebo	416	0
<i>PT: Hypertonie</i>		
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)

Placebo	416	0
N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N		

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.3.4 UE von besonderem Interesse

In den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wurden folgende Ereignisse als UE von besonderem Interesse definiert: Knochengesundheit, Lebererkrankungen, Stoffwechselstörungen, vasomotorische Symptome sowie Stimmungsschwankungen. Diese UE von besonderem Interesse werden in den folgenden Abschnitten jeweils als Gesamtraten, sowie getrennt nach schweren und schwerwiegenden Ereignissen aufgeschlüsselt, dargestellt.

##### 4.3.1.3.1.3.4.1 Knochengesundheit: Gesamtraten, schwere UE und schwerwiegende UE

*Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

#### **Knochengesundheit: Gesamtraten, schwere UE und schwerwiegende UE**

Nachfolgend sind die Ergebnisse bezüglich der Gesamtraten jeglicher UE sowie schwerwiegende UE zur Knochengesundheit aus den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 dargestellt. Es traten keine schweren UE (CTCAE  $\geq 3$ ) zur Knochengesundheit auf.

In der Studie SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wurden jeweils bei 2,4 % bzw. 6,3 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie ein UE zur Knochengesundheit dokumentiert. In der Placebo-Gruppe trat bei 2,8 % bzw. bei 3,4 % der Patientinnen in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 ein UE auf. Somit traten diese UE in beiden Behandlungsarmen etwa gleich häufig und insgesamt sehr selten auf. In SPIRIT 1 und SPIRIT 2 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (RR [95 % KI]: 0,833 [0,258; 2,689],  $p = 1,0000$  bzw. 1,839 [0,749; 4,515],  $p = 0,2513$ ).

Es trat lediglich ein schwerwiegendes UE zur Knochengesundheit bei einer Patientin unter Placebo in SPIRIT 1 auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo (RR [95 %-KI]: 0,333 [0,014; 8,136],  $p = 1,0000$ ).

Tabelle 4-159: Ergebnisse für „Knochengesundheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Knochengesundheit: UE, unabhängig vom Schweregrad</b>						
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	5 (2,4)	0,829	0,833	-0,005	1,0000
Placebo	212	6 (2,8)	[0,249; 2,760]	[0,258; 2,689]	[-0,035; 0,026]	
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	13 (6,3)	1,896	1,839	0,029	0,2513
Placebo	204	7 (3,4)	[0,740; 4,853]	[0,749; 4,515]	[-0,013; 0,070]	
<b>Knochengesundheit: Schwerwiegende UE</b>						
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	0	0,332	0,333	-0,005	1,0000
Placebo	212	1 (0,5)	[0,013; 8,190]	[0,014; 8,136]	[-0,014; 0,005]	
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm adjustiert. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde basierend auf einem exakten Test nach Fisher berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde für OR und RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

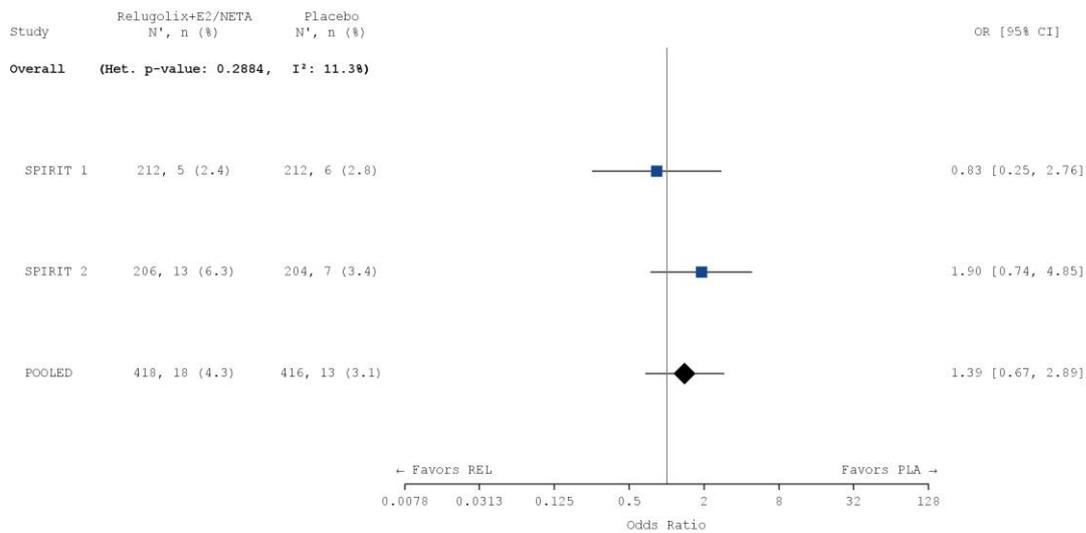
**Meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu UE, differenziert nach Schweregrad**

*Gesamtraten UE, unabhängig vom Schweregrad, zur „Knochengesundheit“*

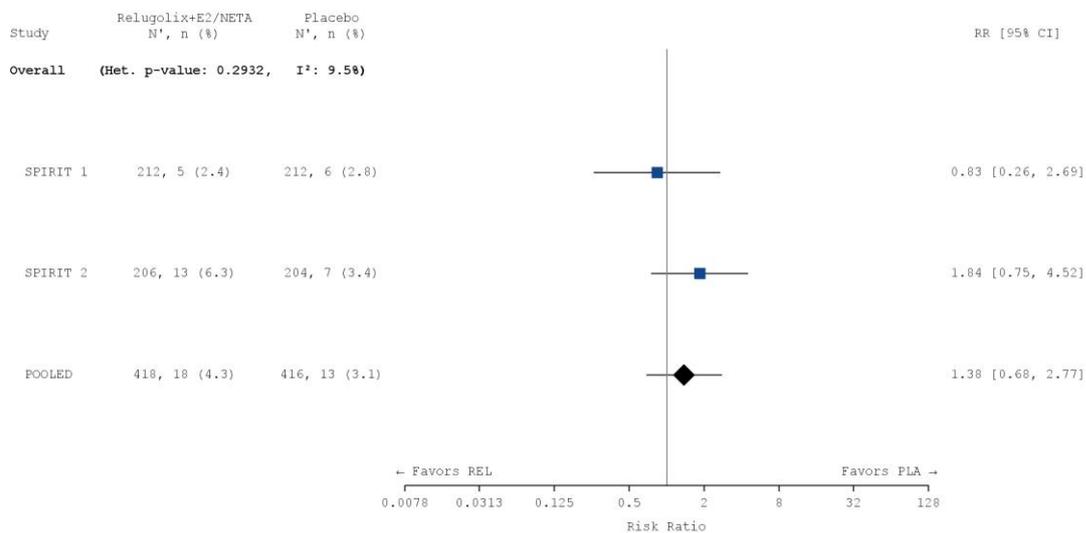
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für UE, unabhängig vom Schweregrad, zur Knochengesundheit dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 9,5 \%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 % KI]: 1,376 [0,683; 2,771],  $p = 0,3692$ ). Die Meta-Analyse bestätigt somit die Einzelergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit dieser UE.

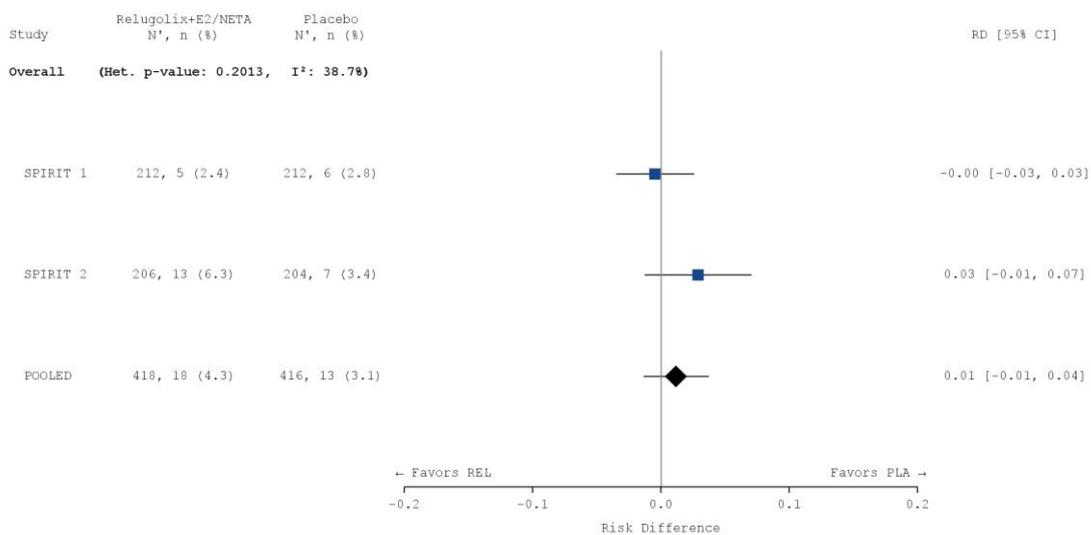
a)



b)



c)



## Abbildung 4-72: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zur Knochengesundheit“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

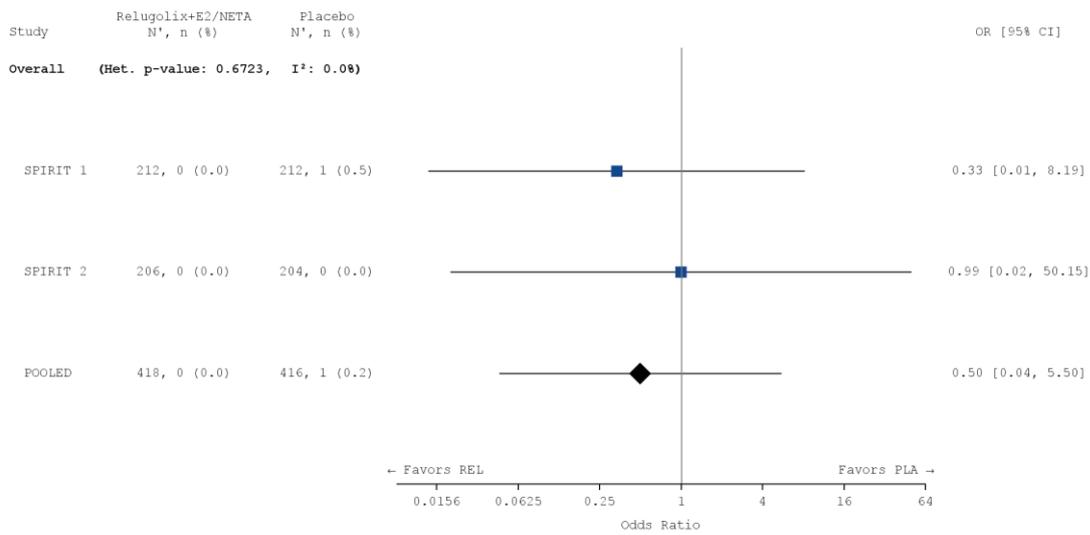
Tabelle 4-160: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zur Knochengesundheit“

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Knochengesundheit: UE, unabhängig vom Schweregrad</b>						
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	18 (4,3)	1,395	1,376	0,012	0,3692
Placebo	416	13 (3,1)	[0,673; 2,888]	[0,683; 2,771]	[-0,014; 0,037]	
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie und Behandlungsarm, berechnet. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

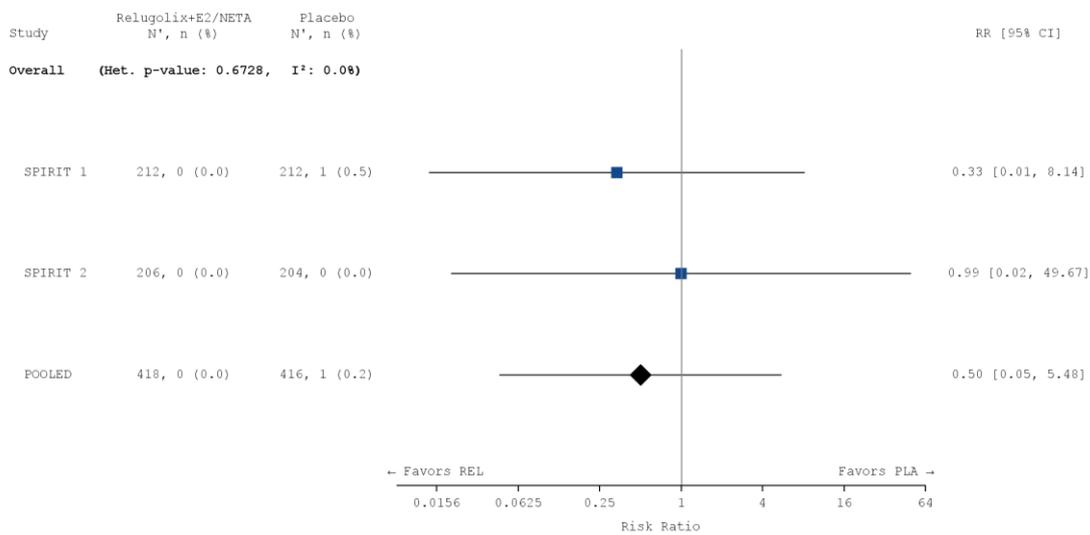
*Schwerwiegende UE*

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für schwerwiegende UE (SUE) dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0$  %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 0,498 [0,045; 5,481],  $p = 0,5615$ ). Die Meta-Analyse bestätigt somit die Einzelergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit der schwerwiegenden UE zur Knochengesundheit.

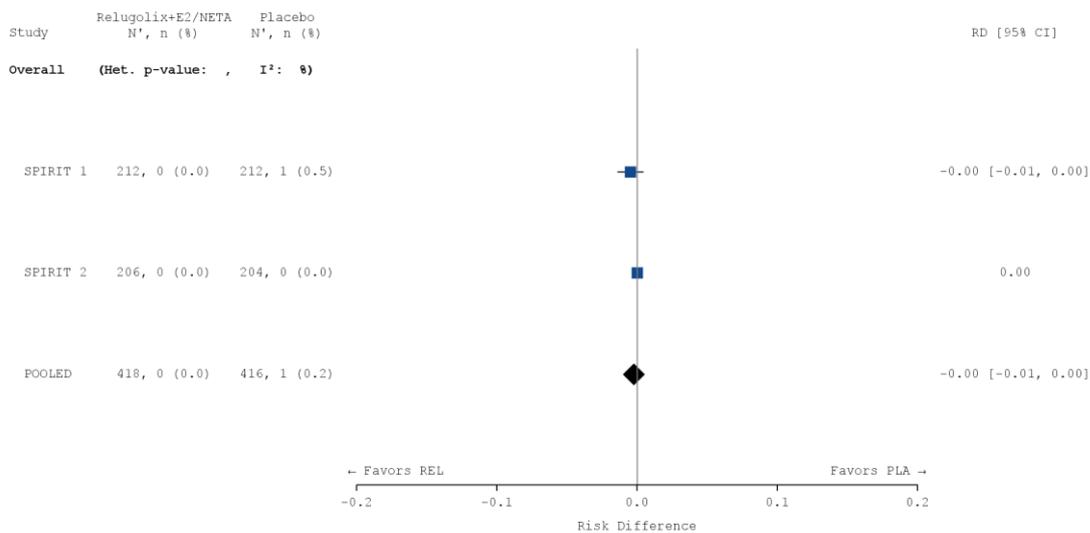
a)



b)



c)



## Abbildung 4-73: Meta-Analyse für „schwerwiegende UE zur Knochengesundheit“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-161: Meta-Analyse für „schwerwiegende UE zur Knochengesundheit“

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Knochengesundheit: Schwerwiegende UE</b>						
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	0	0,497	0,498	-0,002	0,5615
Placebo	416	1 (0,2)	[0,045; 5,505]	[0,045; 5,481]	[-0,007; 0,002]	
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie und Behandlungsarm, berechnet. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

**Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.3.4.2 Lebererkrankungen: Gesamtraten, schwere UE und schwerwiegende UE

Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

#### Lebererkrankungen: Gesamtraten, schwere UE und schwerwiegende UE

Nachfolgend sind die Ergebnisse bezüglich der Gesamtraten jeglicher UE sowie schwerer UE (CTCAE  $\geq 3$ ) zu Lebererkrankungen aus den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 dargestellt. Es traten weder in SPIRIT 1 noch in SPIRIT 2 schwerwiegende UE zu Lebererkrankungen auf.

In der Studie SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wurden jeweils bei 1,9 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie ein UE zur Lebererkrankung dokumentiert. In der Placebo-Gruppe trat bei 2,4 % bzw. 1,0 % der Patientinnen in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 ein solches UE auf. Somit traten diese UE in beiden Behandlungsarmen etwa gleich häufig und sehr selten auf. In SPIRIT 1 und SPIRIT 2 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (RR [95 % KI]: 0,800 [0,218; 2,938],  $p = 1,000$  bzw. 1,981 [0,367; 10,694],  $p = 0,6852$ ).

In SPIRIT 1 traten zwei schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ ) zu Lebererkrankungen unter Placebo auf. In SPIRIT 2 trat ein schweres UE (CTCAE  $\geq 3$ ) zu Lebererkrankungen unter der Relugolix-Kombinationstherapie auf. In beiden Studien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo (RR [95 %-KI]: 0,200 [0,010; 4,141],  $p = 0,4988$  bzw. 2,971 [0,122; 72,507],  $p = 1,0000$ ).

Tabelle 4-162: Ergebnisse für „Lebererkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Lebererkrankungen: UE, unabhängig vom Schweregrad</b>						
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	4 (1,9)	0,796	0,800	-0,005	1,0000
Placebo	212	5 (2,4)	[0,211; 3,007]	[0,218; 2,938]	[-0,032; 0,023]	
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	4 (1,9)	2,000	1,981	0,010	0,6852
Placebo	204	2 (1,0)	[0,362; 11,042]	[0,367; 10,694]	[-0,014; 0,033]	
<b>Lebererkrankungen: Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>						
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	0	0,198	0,200	-0,009	0,4988
Placebo	212	2 (0,9)	[0,009; 4,151]	[0,010; 4,141]	[-0,022; 0,004]	

SPIRIT 2						
Relugolix+E2/NETA	206	1 (0,5)	2,985	2,971	0,005	1,0000
Placebo	204	0	[0,121; 73,714]	[0,122; 72,507]	[-0,005; 0,014]	
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm adjustiert. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde basierend auf einem exakten Test nach Fisher berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

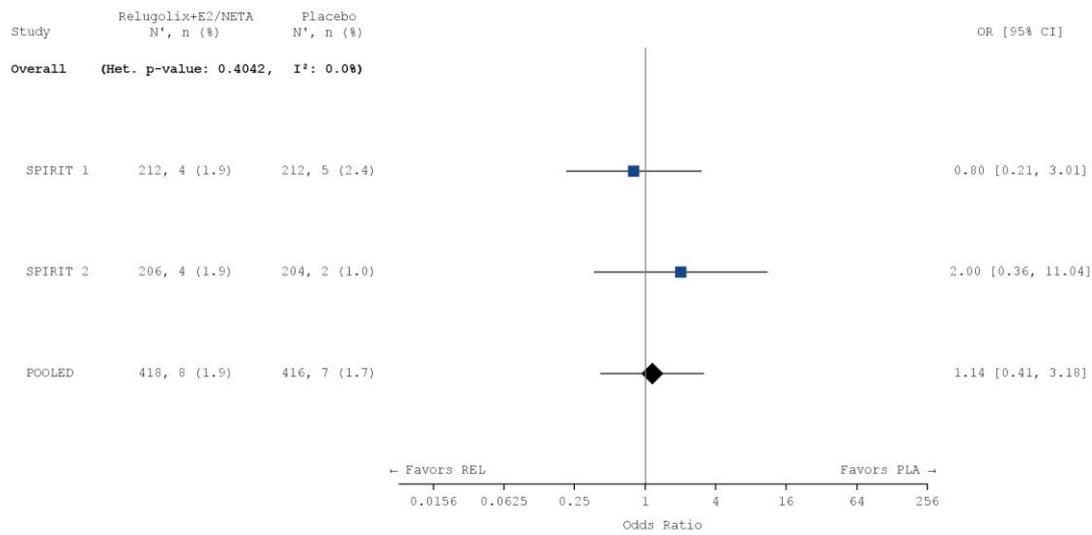
### **Meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu UE, differenziert nach Schweregrad**

*Gesamtraten UE, unabhängig vom Schweregrad, zu „Lebererkrankungen“*

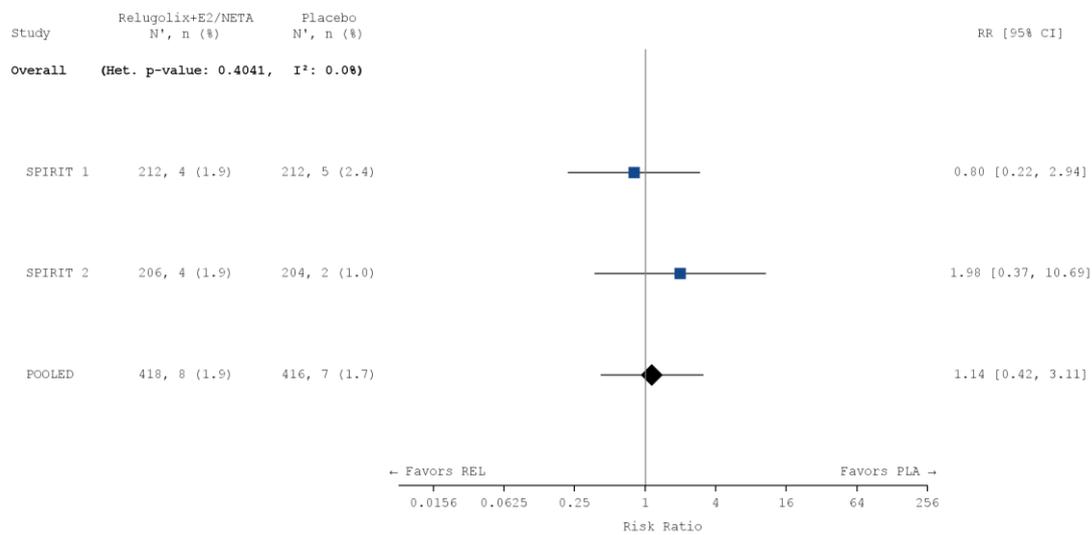
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Lebererkrankungen dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 % KI]: 1,138 [0,416; 3,113],  $p = 0,8005$ ). Die Meta-Analyse bestätigt somit die Einzelergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit dieser UE.

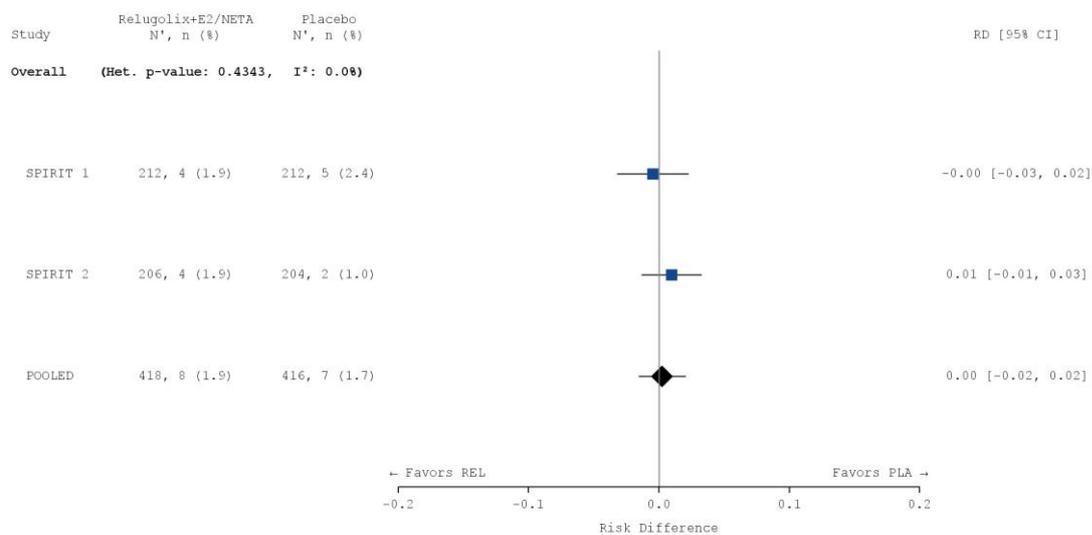
a)



b)



c)



## Abbildung 4-74: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Lebererkrankungen“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-163: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Lebererkrankungen“

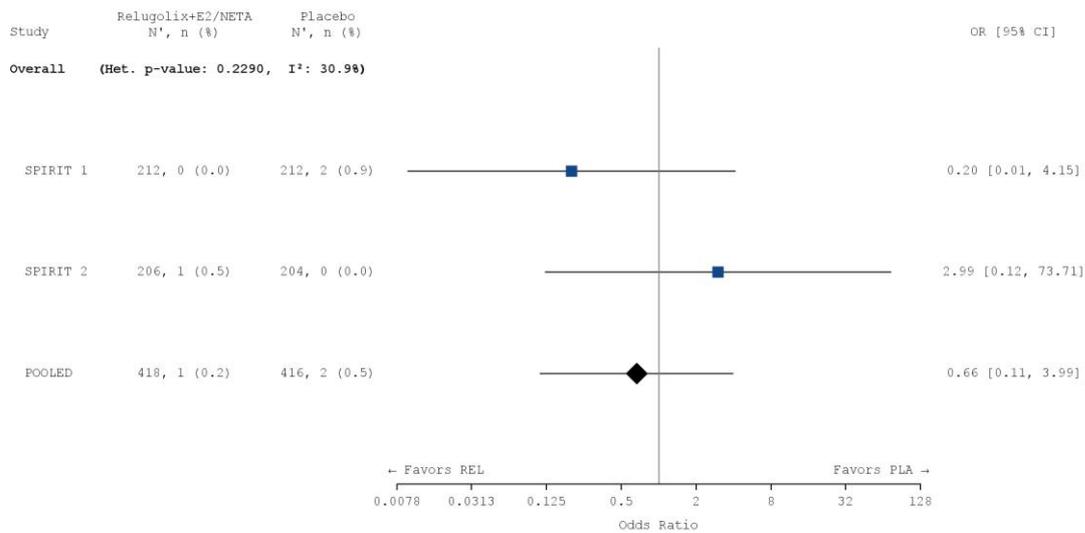
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Lebererkrankungen: UE, unabhängig vom Schweregrad</b>						
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	8 (1,9)	1,141	1,138	0,002	0,8005
Placebo	416	7 (1,7)	[0,410; 3,177]	[0,416; 3,113]	[-0,016; 0,020]	
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie und Behandlungsarm, berechnet. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

*Schwere UE zu „Lebererkrankungen“*

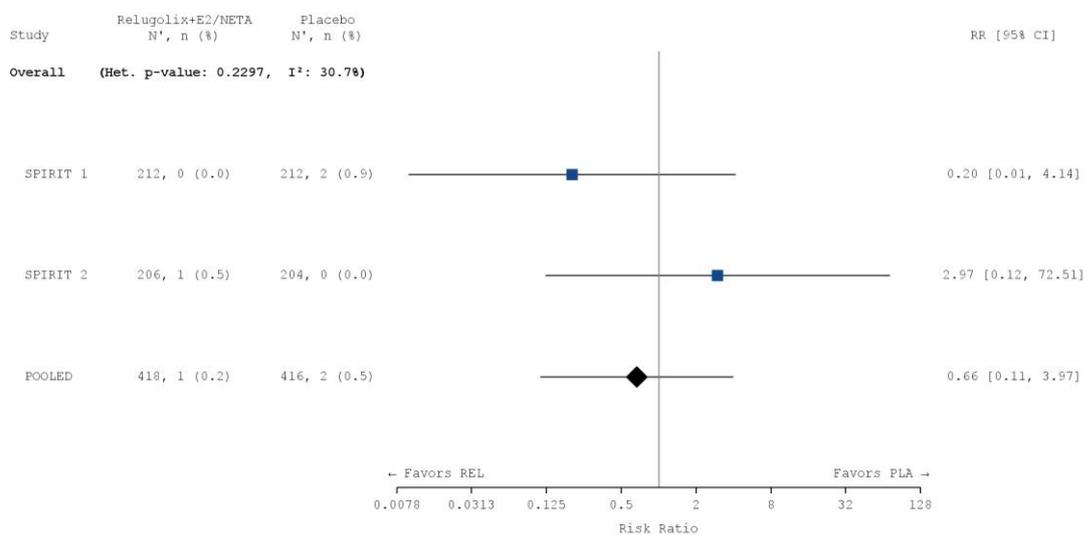
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für schwere UE zu Lebererkrankungen dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 30,7\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 % KI]: 0,664 [0,111; 3,969],  $p = 0,6510$ ). Die Meta-Analyse bestätigt somit die Einzelergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit dieser UE.

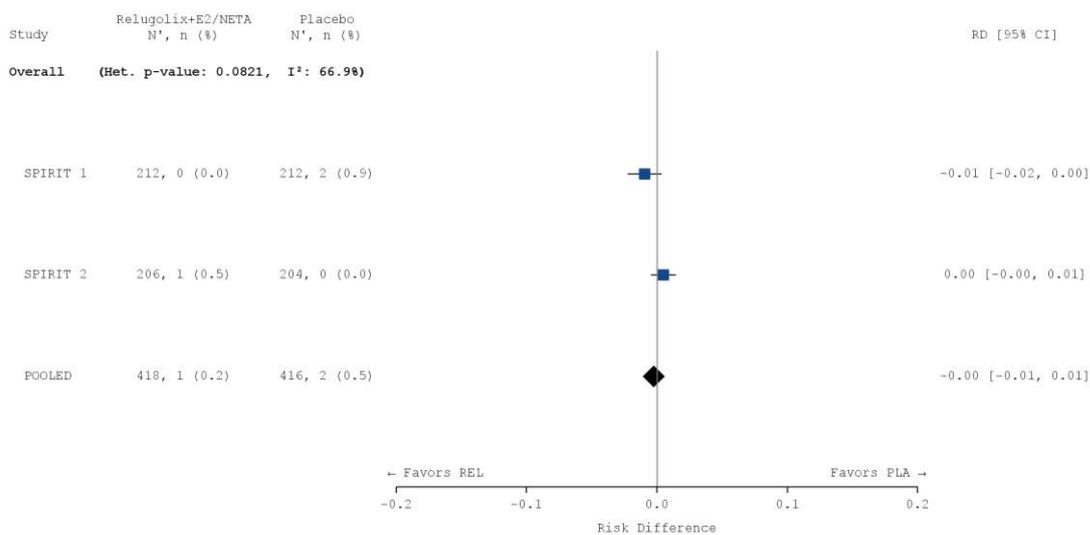
a)



b)



c)



**Abbildung 4-75: Meta-Analyse für „schwere UE zu Lebererkrankungen“**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-164: Meta-Analyse für „schwere UE zu Lebererkrankungen“

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Lebererkrankungen: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>						
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)	0,662	0,664	-0,002	0,6510
Placebo	416	2 (0,5)	[0,110; 3,985]	[0,111; 3,969]	[-0,011; 0,006]	
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie und Behandlungsarm, berechnet. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

**Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.3.4.3 Stoffwechselstörungen: Gesamtraten, schwere UE und schwerwiegende UE

Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

#### Stoffwechselstörungen: Gesamtraten, schwere UE und schwerwiegende UE

Nachfolgend sind die Ergebnisse bezüglich der Gesamtraten jeglicher UE (CTCAE  $\geq 3$ ) zu Stoffwechselstörungen aus den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 dargestellt. Es traten weder in SPIRIT 1 noch in SPIRIT 2 schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ ) noch SUE zu Stoffwechselstörungen auf.

In der Studie SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wurden bei 1,4 % bzw. 1,5 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie ein UE zu Stoffwechselstörungen dokumentiert. In der Placebo-Gruppe trat bei 0,5 % bzw. 1,0 % der Patientinnen in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 ein solches UE auf. Somit traten diese UE in beiden Behandlungsarmen etwa gleich häufig und sehr selten auf. In SPIRIT 1 und SPIRIT 2 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (RR [95 % KI]: 3,000 [0,315; 28,610],  $p = 0,6232$  bzw. 1,485 [0,251; 8,797],  $p = 1,000$ ).

Tabelle 4-165: Ergebnisse für „Stoffwechselstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Stoffwechselstörungen: UE, unabhängig vom Schweregrad</b>						
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	3 (1,4)	3,029 [0,313; 29,352]	3,000 [0,315; 28,610]	0,009 [-0,009; 0,028]	0,6232
Placebo	212	1 (0,5)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	3 (1,5)	1,493 [0,247; 9,028]	1,485 [0,251; 8,797]	0,005 [-0,016; 0,026]	1,0000
Placebo	204	2 (1,0)				
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm adjustiert. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde basierend auf einem exakten Test nach Fisher berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde für OR und RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

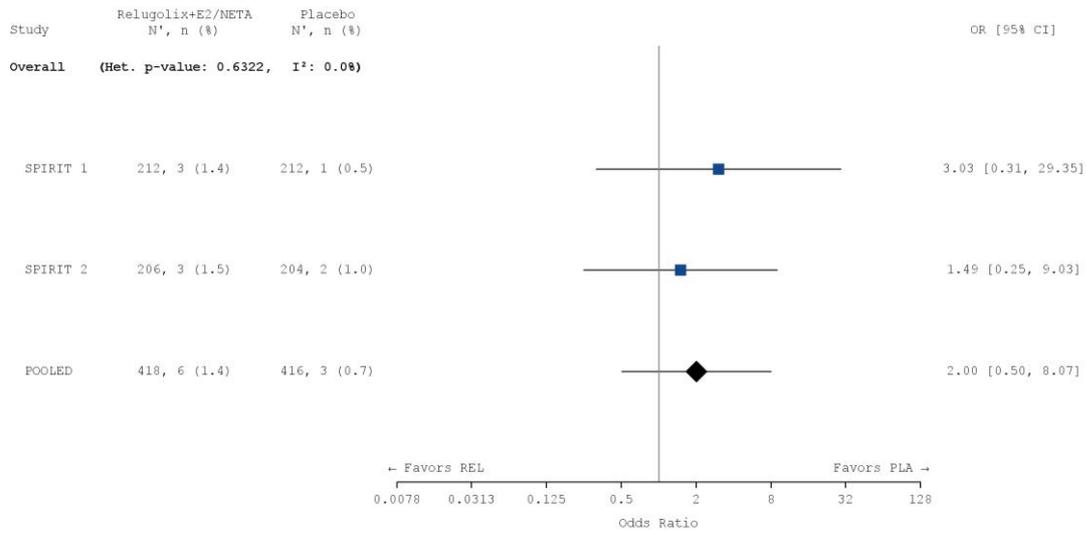
### **Meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu UE, differenziert nach Schweregrad**

*Gesamtraten UE, unabhängig vom Schweregrad, zur „Stoffwechselstörungen“*

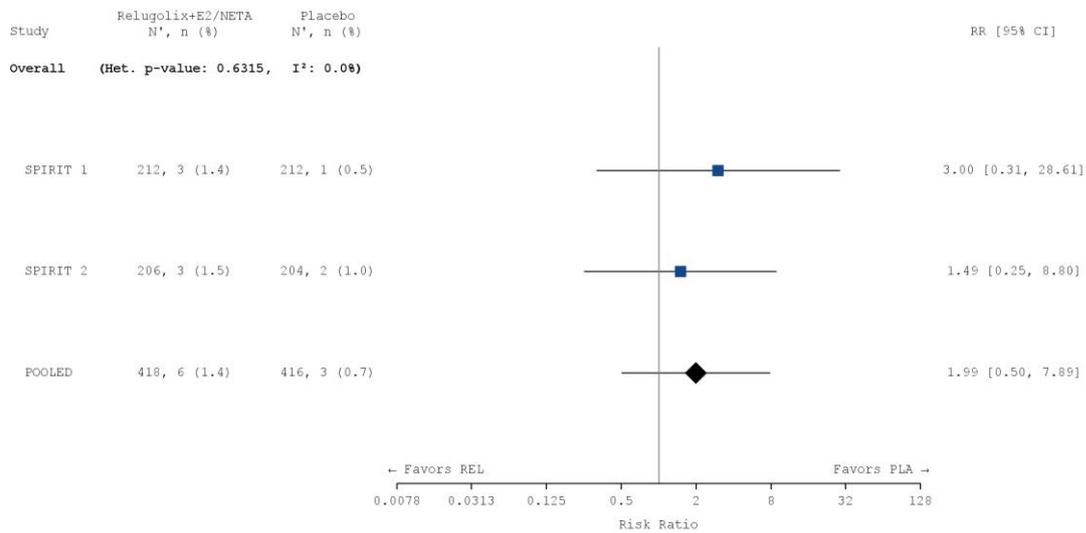
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für UE zu Stoffwechselstörungen, unabhängig vom Schweregrad dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 % KI]: 1,989 [0,501; 7,894],  $p = 0,3192$ ). Die Meta-Analyse bestätigt somit die Einzelergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit dieser UE.

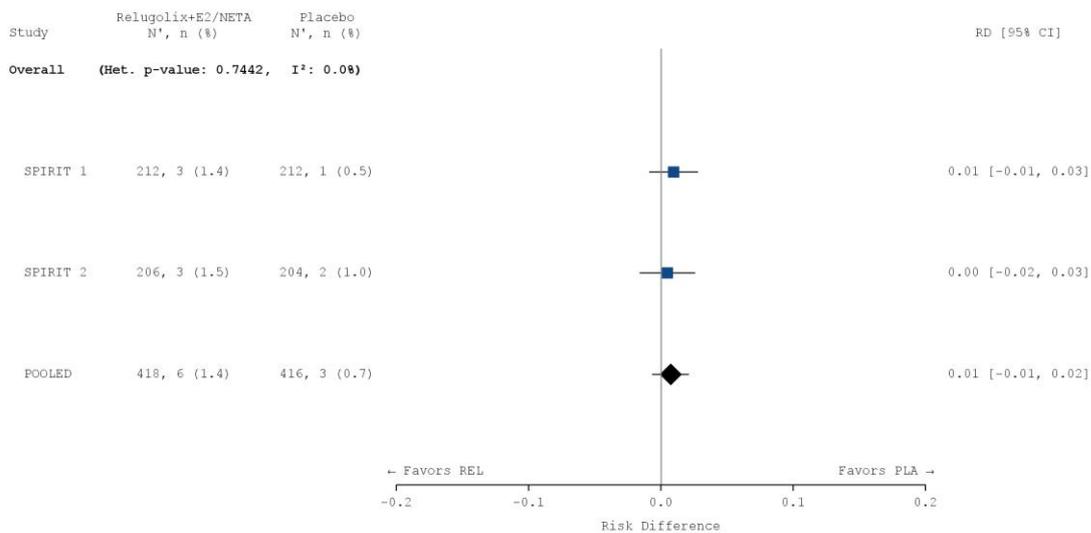
a)



b)



c)



### Abbildung 4-76: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Stoffwechselstörungen“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-166: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Stoffwechselstörungen“

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Stoffwechselstörungen: UE, unabhängig vom Schweregrad</b>						
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	6 (1,4)	2,004 [0,498; 8,067]	1,989 [0,501; 7,894]	0,007 [-0,007; 0,021]	0,3192
Placebo	416	3 (0,7)				
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie und Behandlungsarm, berechnet. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.3.4.4 Vasomotorische Symptome: Gesamtraten, schwere UE und schwerwiegende UE

Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

#### Vasomotorische Symptome: Gesamtraten, schwere UE und schwerwiegende UE

Nachfolgend sind die Ergebnisse bezüglich der Gesamtraten jeglicher UE sowie schwerer UE (CTCAE  $\geq 3$ ) zu vasomotorischen Symptomen aus den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 dargestellt. Es traten weder in SPIRIT 1 noch in SPIRIT 2 schwerwiegende UE zu vasomotorischen Symptomen auf.

In der Studie SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wurden bei 10,4 % bzw. 16,0 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie ein UE zu vasomotorischen Symptomen dokumentiert. In der Placebo-Gruppe trat bei 10,8 % bzw. 3,4 % der Patientinnen in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 ein solches UE auf. Somit traten diese UE in SPIRIT 1 in beiden Behandlungsarmen etwa gleich häufig auf. Lediglich in SPIRIT 2 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant (RR [95 % KI]: 4,669 [2,114; 10,310],  $p < 0,0001$ ). In einem Großteil der Fälle handelte es sich um Hitzewallungen mit CTCAE 1 und CTCAE 2. Dabei verschwanden in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 die vasomotorischen Symptome bei den Patientinnen unter der Relugolix-Kombinationstherapie häufig spontan mit fortgesetzter Behandlung [73, 74].

Nur in SPIRIT 1 trat jeweils ein schweres UE (CTCAE  $\geq 3$ ) zu vasomotorischen Symptomen unter der Relugolix-Kombinationstherapie bzw. unter Placebo auf, hierbei handelte es sich jeweils um eine Hitzewallung. In SPIRIT 2 traten keine schweren UE (CTCAE  $\geq 3$ ) zu vasomotorischen Symptomen auf. In SPIRIT 1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo (RR [95 %-KI]: 1,000 [0,063; 15,883],  $p = 1,000$ ).

Tabelle 4-167: Ergebnisse für „vasomotorische Symptome“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Vasomotorische Symptome: UE, unabhängig vom Schweregrad</b>						
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	22 (10,4)	0,951 [0,513; 1,766]	0,957 [0,550; 1,662]	-0,005 [-0,063; 0,054]	1,0000
Placebo	212	23 (10,8)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	33 (16,0)	5,368 [2,316; 12,444]	4,669 [2,114; 10,310]	0,126 [0,070; 0,182]	< 0,0001
Placebo	204	7 (3,4)				

Vasomotorische Symptome: Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )						
SPIRIT 1						
Relugolix+E2/NETA	212	1 (0,5)	1,000	1,000	0,000	1,0000
Placebo	212	1 (0,5)	[0,062; 16,093]	[0,063; 15,883]	[-0,013; 0,013]	
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm adjustiert. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde basierend auf einem exakten Test nach Fisher berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde für OR und RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu UE, differenziert nach Schweregrad**

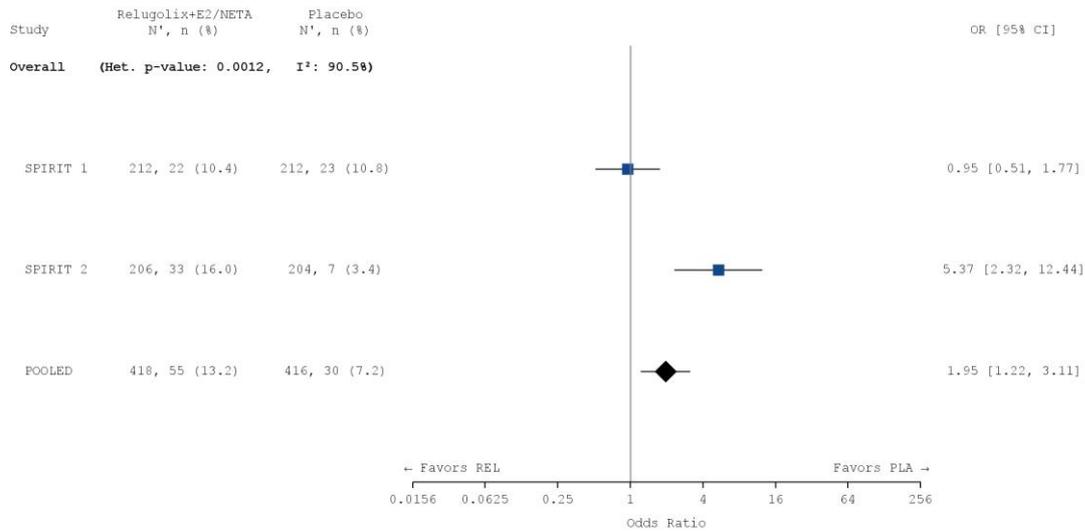
*Gesamtraten UE, unabhängig vom Schweregrad, zu „vasomotorischen Symptomen“*

Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

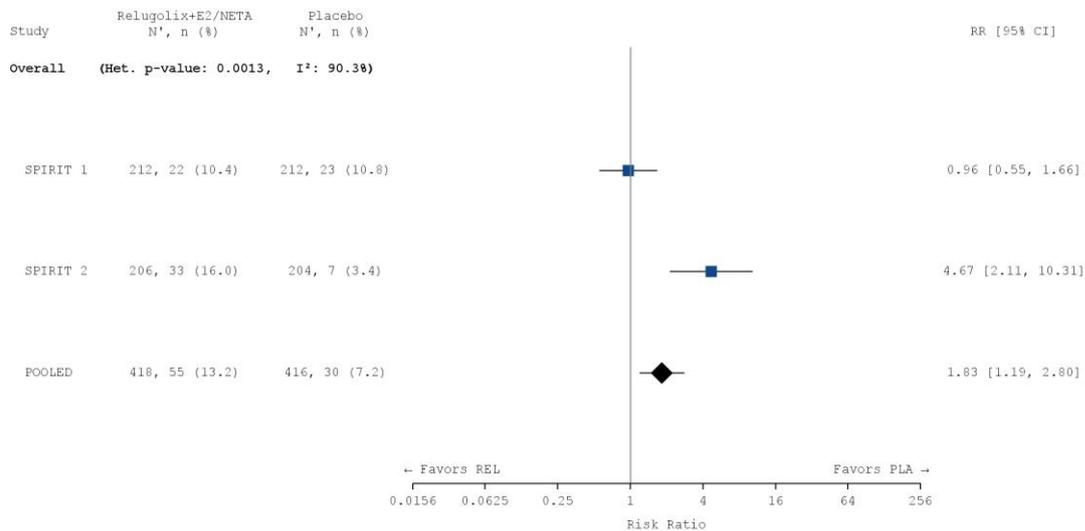
Nachfolgend sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für UE, unabhängig vom Schweregrad, zu vasomotorischen Symptomen dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Für diese Auswertung deutet der Heterogenitätstest auf eine bedeutsame Heterogenität des Effekts hin ( $p = 0,0013$ ;  $I^2 = 90,3\%$ ). Aufgrund des identisches Studiendesign von SPIRIT 1 und SPIRIT 2 ist jedoch nicht von einer methodischen Heterogenität auszugehen. Außerdem sind die erfassten Patientencharakteristika hinreichend ähnlich. Die Ursache für die Heterogenität ist daher unklar. Nachfolgend wird daher ein gemeinsamer Effektschätzers angegeben.

In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 % KI]: 1,826 [1,192; 2,797],  $p = 0,0046$ ). Hierbei gilt es aber zu berücksichtigen, dass es sich – wie bereits im vorherigen Abschnitt ausgeführt – bei einem Großteil der Fälle um Hitzewallungen mit CTCAE 1 und CTCAE 2 handelte.

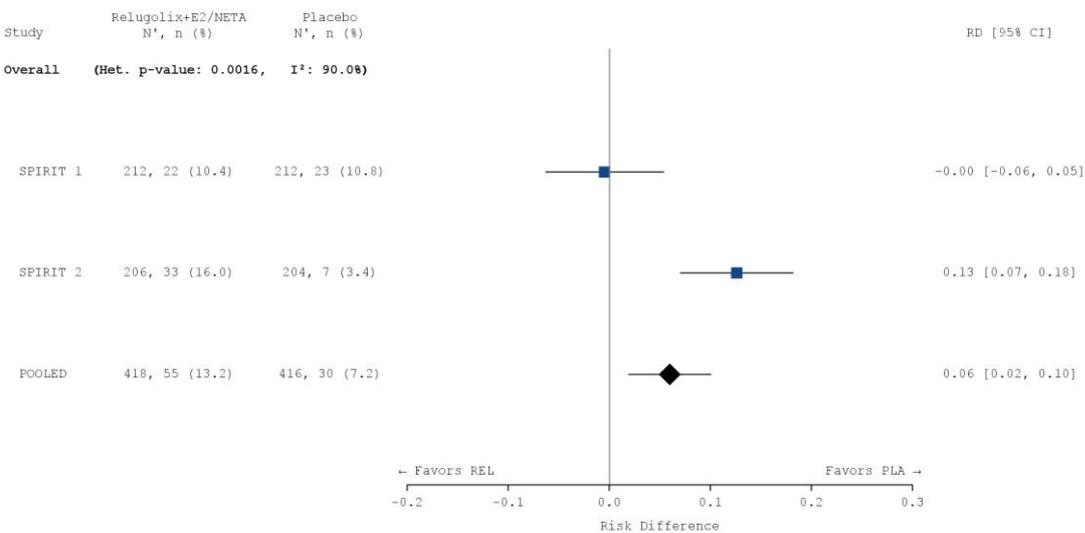
a)



b)



c)



### Abbildung 4-77: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu vasomotorischen Symptomen“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-168: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu vasomotorischen Symptomen“

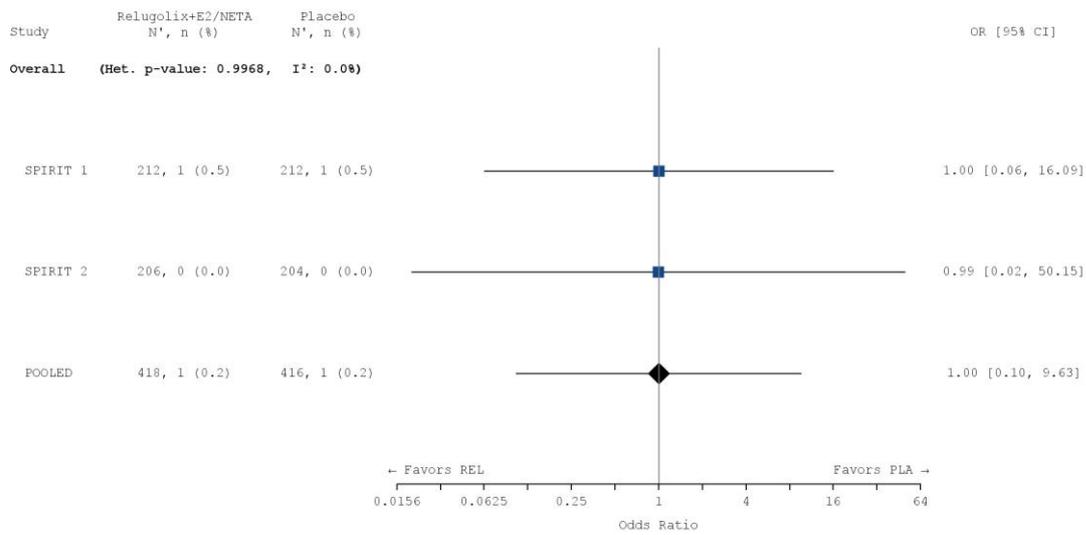
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Vasomotorische Symptome: UE, unabhängig vom Schweregrad</b>						
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	55 (13,2)	1,950	1,826	0,059	0,0046
Placebo	416	30 (7,2)	[1,222; 3,112]	[1,192; 2,797]	[0,018; 0,101]	
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie und Behandlungsarm, berechnet. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

### Schwere UE zu „vasomotorischen Symptomen“

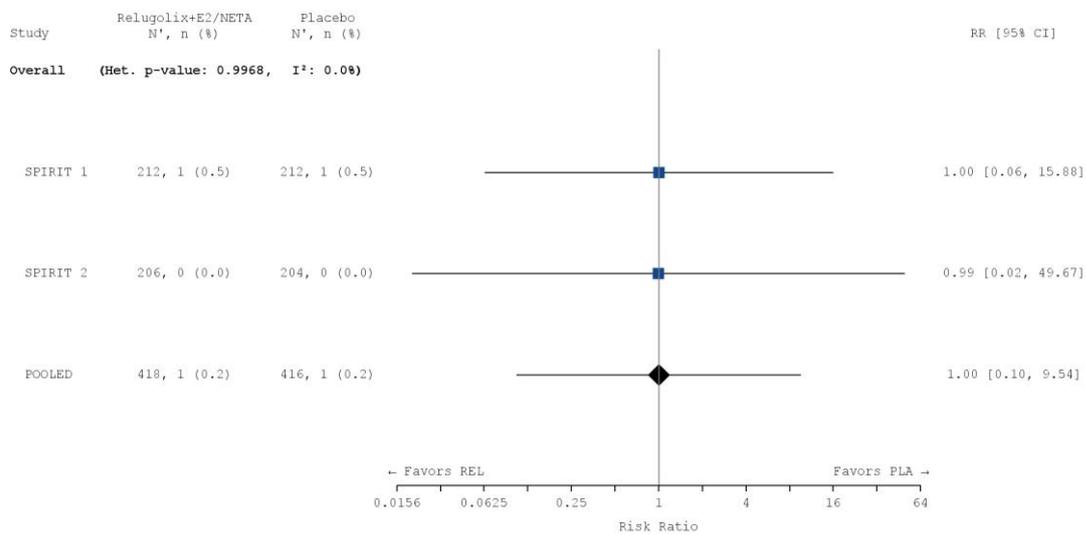
Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für schwere UE zu vasomotorischen Symptomen dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 % KI]: 0,997 [0,104; 9,540],  $p = 0,9978$ ).

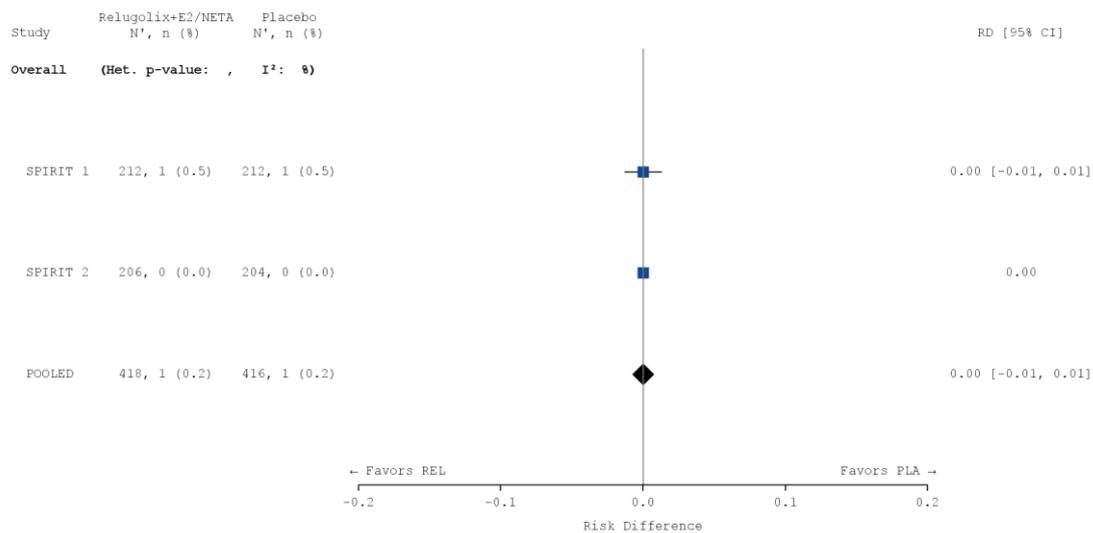
a)



b)



c)



**Abbildung 4-78: Meta-Analyse für „schwere UE zu vasomotorischen Symptomen“**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-169: Meta-Analyse für „schwere UE zu vasomotorischen Symptomen“

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Vasomotorische Symptome: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>						
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	1 (0,2)	0,997	0,997	0,000	0,9978
Placebo	416	1 (0,2)	[0,103; 9,625]	[0,104; 9,540]	[-0,007; 0,007]	
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie und Behandlungsarm, berechnet. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

**Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.3.4.5 Stimmungsschwankungen: Gesamtraten, schwere UE und schwerwiegende UE

Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

#### Stimmungsschwankungen: Gesamtraten, schwere UE und schwerwiegende UE

Nachfolgend sind die Ergebnisse bezüglich der Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE (CTCAE  $\geq 3$ ) sowie schwerwiegender UE zu Stimmungsschwankungen aus den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 dargestellt.

In der Studie SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wurden jeweils bei 5,7 % bzw. 10,2 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie ein UE zu Stimmungsschwankungen dokumentiert. In der Placebo-Gruppe trat bei 4,7 % bzw. bei 6,9 % der Patientinnen in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 ein UE auf. Somit traten diese UE in beiden Behandlungsarmen etwa gleich häufig auf. In SPIRIT 1 und SPIRIT 2 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (RR [95 % KI]: 1,200 [0,530; 2,717],  $p = 0,8273$  bzw. 1,485 [0,777; 2,840],  $p = 0,2891$ ).

Es traten lediglich zwei schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ ) zu Stimmungsschwankungen unter Placebo in SPIRIT 2 auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo (RR [95 %-KI]: 0,198 [0,010; 4,100],  $p = 0,2470$ ).

Schwerwiegende UE zu Stimmungsschwankungen traten in SPIRIT 1 lediglich bei einer Patientin unter Placebo auf. In SPIRIT 2 traten jeweils zwei SUE unter der Relugolix-Kombinationstherapie bzw. unter Placebo auf. In beiden Studien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo (RR [95 %-KI]: 0,333 [0,014; 8,136],  $p = 1,0000$  bzw. 0,990 [0,141; 6,963],  $p = 1,0000$ ).

Tabelle 4-170: Ergebnisse für „Stimmungsschwankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Stimmungsschwankungen: UE, unabhängig vom Schweregrad</b>						
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	12 (5,7)	1,212 [0,512; 2,869]	1,200 [0,530; 2,717]	0,009 [-0,033; 0,052]	0,8273
Placebo	212	10 (4,7)				
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	21 (10,2)	1,541 [0,761; 3,121]	1,485 [0,777; 2,840]	0,033 [-0,021; 0,087]	0,2891
Placebo	204	14 (6,9)				

<b>Stimmungsschwankungen: Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>						
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	0	0,196	0,198	-0,010	0,2470
Placebo	204	2 (1,0)	[0,009; 4,111]	[0,010; 4,100]	[-0,023; 0,004]	
<b>Stimmungsschwankungen: Schwerwiegende UE</b>						
<b>SPIRIT 1</b>						
Relugolix+E2/NETA	212	0	0,332	0,333	-0,005	1,0000
Placebo	212	1 (0,5)	[0,013; 8,190]	[0,014; 8,136]	[-0,014; 0,005]	
<b>SPIRIT 2</b>						
Relugolix+E2/NETA	206	2 (1,0)	0,990	0,990	-0,000	1,0000
Placebo	204	2 (1,0)	[0,138; 7,098]	[0,141; 6,963]	[-0,019; 0,019]	
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm adjustiert. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde basierend auf einem exakten Test nach Fisher berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu UE, differenziert nach Schweregrad**

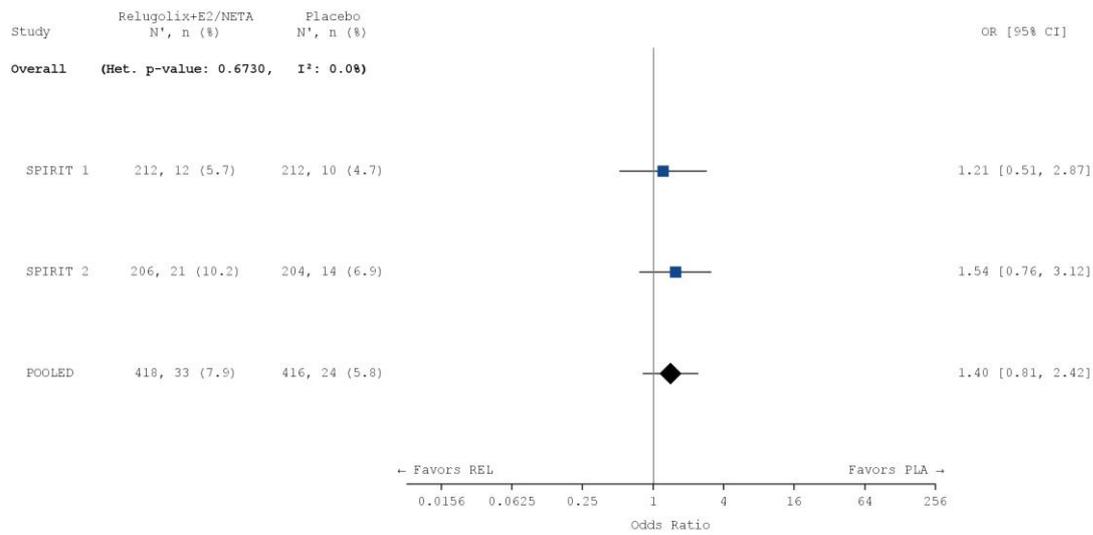
*Gesamtraten UE, unabhängig vom Schweregrad, zu „Stimmungsschwankungen“*

Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

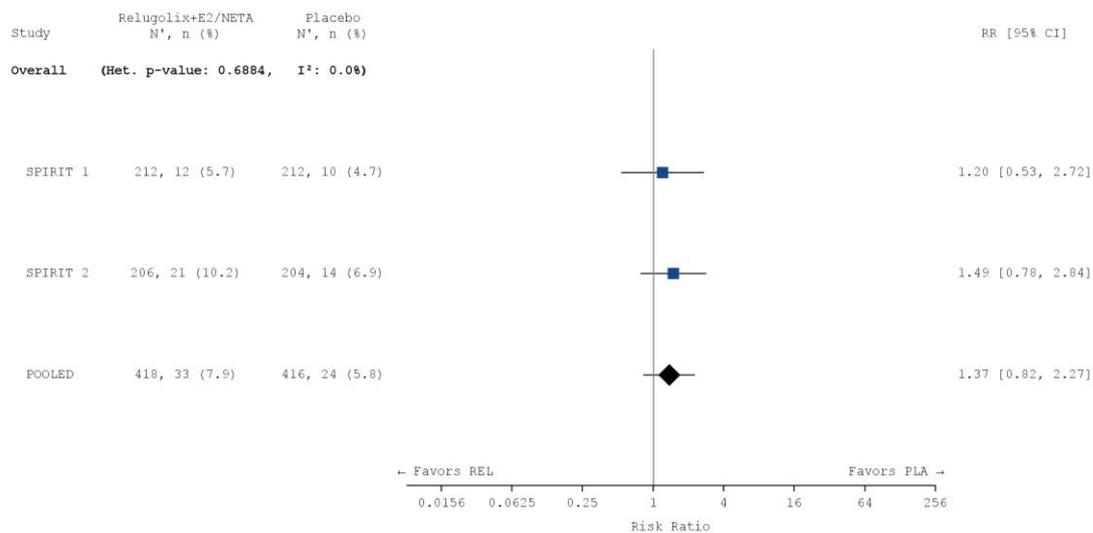
Nachfolgend sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Stimmungsschwankungen dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf

Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 % KI]: 1,367 [0,823; 2,270],  $p = 0,2252$ ). Die Meta-Analyse bestätigt somit die Einzelergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit dieser UE.

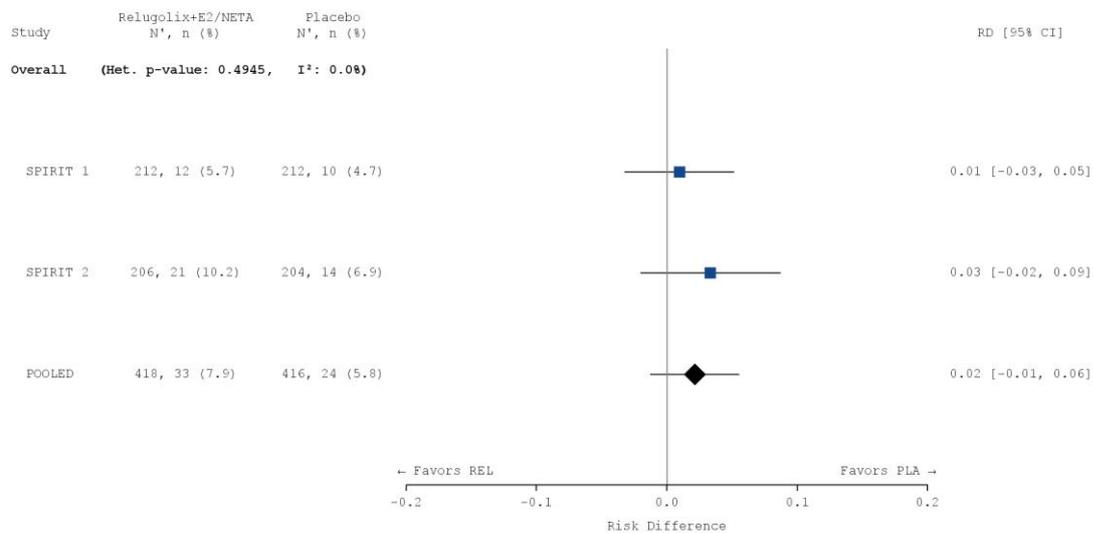
a)



b)



c)



### Abbildung 4-79: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Stimmungsschwankungen“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-171: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Stimmungsschwankungen“

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Stimmungsschwankungen: UE, unabhängig vom Schweregrad</b>						
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	33 (7,9)	1,400	1,367	0,021	0,2252
Placebo	416	24 (5,8)	[0,812; 2,416]	[0,823; 2,270]	[-0,013; 0,055]	
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie und Behandlungsarm, berechnet. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

#### Schwere UE

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zu Stimmungsschwankungen dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 0,331 [0,035; 3,165],  $p = 0,3129$ ). Die Meta-Analyse bestätigt somit die Einzelergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit der schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zu Stimmungsschwankungen.



## Abbildung 4-80: Meta-Analyse für „schwere UE zu Stimmungsschwankungen“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

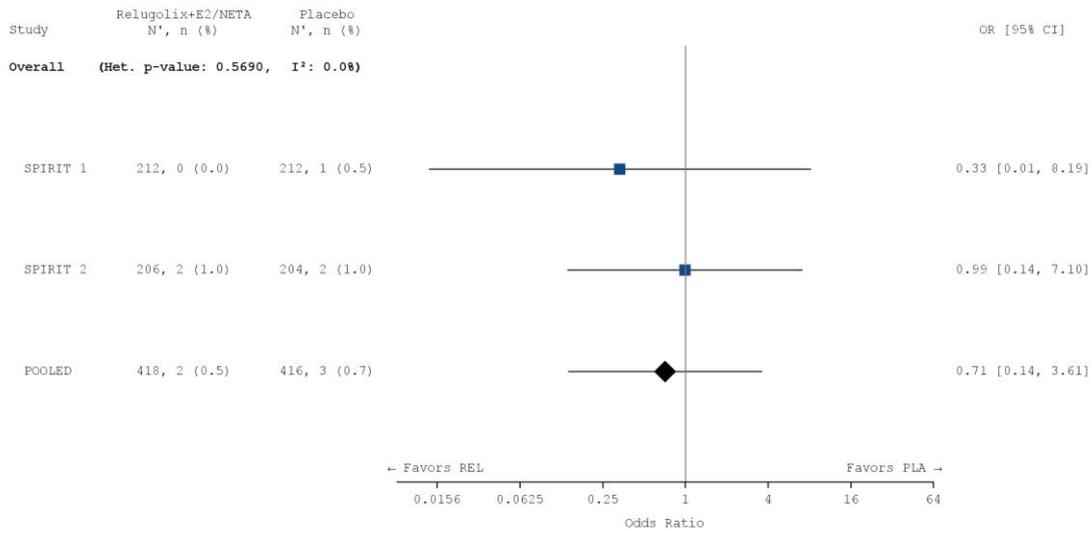
Tabelle 4-172: Meta-Analyse für „schwere UE zu Stimmungsschwankungen“

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Stimmungsschwankungen: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>						
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	0	0,329	0,331	-0,005	0,3129
Placebo	416	2 (0,5)	[0,034; 3,178]	[0,035; 3,165]	[-0,011; 0,002]	
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie und Behandlungsarm, berechnet. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

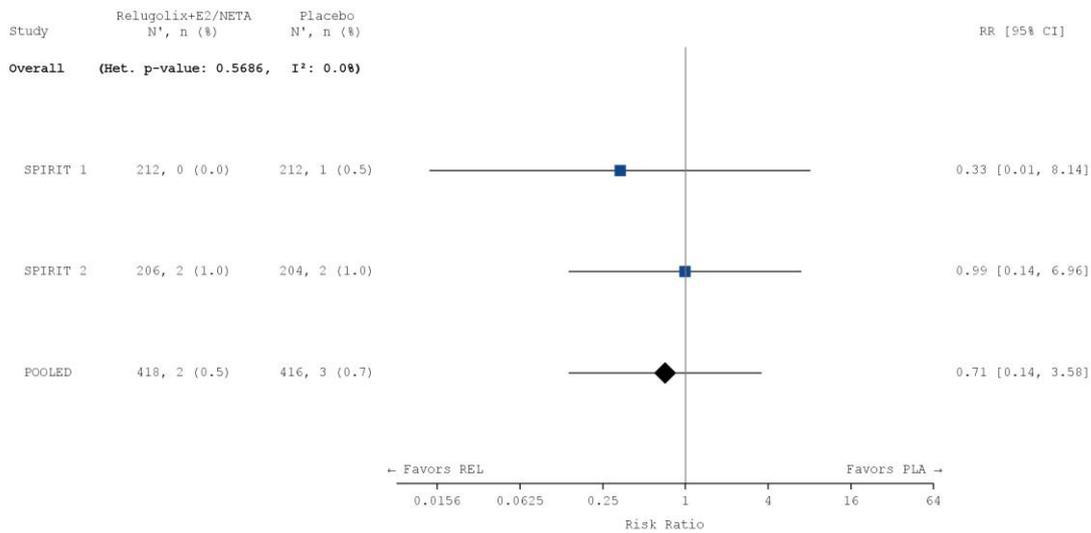
*Schwerwiegende UE*

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für schwerwiegende UE (SUE) dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß  $I^2$  bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ( $p > 0,05$ ;  $I^2 = 0,0\%$ ), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 0,710 [0,141; 3,577],  $p = 0,6764$ ). Die Meta-Analyse bestätigt somit die Einzelergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit der schwerwiegenden UE zu Stimmungsschwankungen.

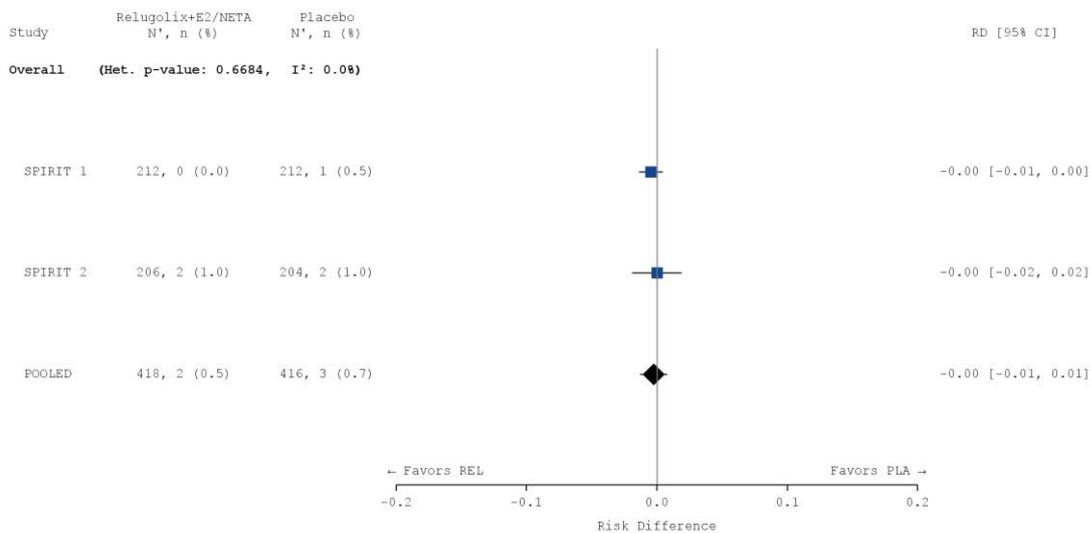
a)



b)



c)



## Abbildung 4-81: Meta-Analyse für „schwerwiegende UE zu Stimmungsschwankungen“

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-173: Meta-Analyse für „schwerwiegende UE zu Stimmungsschwankungen“

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Stimmungsschwankungen: Schwerwiegende UE</b>						
<b>Meta-Analyse</b>						
Relugolix+E2/NETA	418	2 (0,5)	0,708	0,710	-0,002	0,6764
Placebo	416	3 (0,7)	[0,139; 3,610]	[0,141; 3,577]	[-0,013; 0,008]	
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie und Behandlungsarm, berechnet. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

**Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese *a priori* geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder *posthoc* durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Für dieses Dossier wurden die folgenden präspezifizierten als auch *post hoc* definierten Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die folgenden Subgruppenanalysen waren im SAP der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 präspezifiziert:

- Alter I (< 35 Jahre /  $\geq$  35 Jahre)
- Alter II (< 30 Jahre / 30 – < 35 Jahre / 30 – < 35 Jahre /  $\geq$  40 Jahre)
- BMI I (BMI, kg/m<sup>2</sup>) (< 30 /  $\geq$  30)
- BMI II (kg/m<sup>2</sup>) (< 18,5 / 18,5 – < 25 / 25 – < 30 / 30 – < 35 / 35 – < 40 /  $\geq$  40)
- Ethnie (schwarz bzw. afroamerikanisch / weiß / andere)
- Region I (Nordamerika / Rest der Welt)
- Nierenfunktion gemessen anhand der Kreatin-Clearance (ml/min) ( $\geq$  60 – < 90 /  $\geq$  90)
- Zeit seit chirurgischer Diagnosestellung I (< 5 Jahre /  $\geq$  5 Jahre)
- Zeit seit chirurgischer Diagnosestellung II (< 2 Jahre / 2 – 5 Jahre  $\geq$  5 Jahre)
- Blutungsbedingte Schmerzen (gemessen anhand der NRS) zu Baseline (< 7 /  $\geq$  7)
- Nicht-menstruelle Beckenschmerzen (gemessen anhand der NRS) zu Baseline (< 4 / 4 – 7 /  $\geq$  7)

Zusätzlich zu den präspezifizierten Subgruppenanalysen wurden die folgenden Subgruppenanalysen *post hoc* festgelegt:

- Region II (Europa / Rest der Welt)
- rASRM-Stadium (I minimal, II gering, III mäßig, IV schwer)
- Patientinnen mit mindestens einem chirurgischen Eingriff/Prozedur zur Behandlung der Endometriose (ja / nein)
- Patientinnen mit vorheriger medikamentöser Therapie zur Behandlung der Endometriose (ja / nein)
- Patientinnen mit vorheriger hormoneller Therapie zur Behandlung der Endometriose (ja / nein)
- Patientinnen mit vorheriger Therapie mit Dienogest oder einem GnRH-Rezeptoragonisten zur Behandlung der Endometriose (ja / nein)

## Methodik der Subgruppenanalysen

Gemäß den Vorgaben des G-BA werden Subgruppenanalysen für die dargestellten patientenrelevanten Endpunkte auf Ebene der Meta-Analyse durchgeführt. In den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 waren Subgruppen-Analysen nur für die beiden ko-primären Endpunkte spezifiziert (Tabelle 4-174). Alle hier genannten Subgruppen wurden für die Subgruppenanalyse berücksichtigt, fehlende Subgruppenanalysen wurden *post hoc* durchgeführt (Tabelle 4-174). Den in diesem Abschnitt genannten Kriterien folgend, wurden die angegebenen Grenzwerte hinsichtlich der Patientenzahl sowie der Ereignisanzahl auf Ebene der meta-analytischen Zusammenfassung angewendet.

Subgruppenanalysen für die UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE) wurden gemäß den Angaben in diesem Abschnitt nach SOC und PT nur dargestellt, wenn die Ergebnisse der UE-Gesamtraten nach SOC und PT auf Ebene der Meta-Analyse für die Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Effekt zeigten.

Für den EQ-VAS-Score sowie für den EHP-30-Fragebogen wurden die Subgruppenanalysen lediglich für die Responder-Analysen *post hoc* berechnet. Für die ergänzend dargestellten kontinuierlichen Auswertungen zum EQ-VAS-Score sowie für den EHP-30-Fragebogen wurde dagegen von einer Durchführung *post hoc* berechneter Subgruppenanalysen abgesehen, da die Ableitung des Zusatznutzens basierend auf den dargestellten Ergebnissen der Responder-Analysen erfolgt. Dies entspricht den Vorgaben der Modulvorlage (vgl. Abschnitt 4.3.1.3), so sind bei Vorliegen geeigneter Responder-Analysen als auch Analysen stetiger Daten, die Responder-Analysen darzustellen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-174: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Alter I	Alter II	BMI I	BMI II	Ethnie	Region I	Region II	Nierenfunktion	Zeit seit Diagnosestellung I	Zeit seit Diagnosestellung II	Blutungsbedingte Schmerzen	Nicht-menstruelle Beckenschmerzen	rASRM-Stadium	Chirurgischer Eingriff	Medikamentöse Therapie	Hormonelle Therapie	Dienogest/GnRH-Rezeptoragonist
<b>Morbidität</b>																
<b>Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen (NRS)</b>																
Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen																
●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○
Einzelkomponente I: Reduktion um mindestens 2,8 Punkten																
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Einzelkomponente II: Patientinnen mit einem Wert von $\leq 0,1$ Punkten																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen (kontinuierlich)																
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (NRS)</b>																
Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen																
●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○
Einzelkomponente I: Reduktion um mindestens 2,1 Punkten																
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Einzelkomponente II: Patientinnen mit einem Wert von $\leq 0,1$ Punkten																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (kontinuierlich)																

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Alter I	Alter II	BMI I	BMI II	Ethnie	Region I	Region II	Nierenfunktion	Zeit seit Diagnosestellung I	Zeit seit Diagnosestellung II	Blutungsbedingte Schmerzen	Nicht-menstruelle Beckenschmerzen	rASRM-Stadium	Chirurgischer Eingriff	Medikamentöse Therapie	Hormonelle Therapie	Dienogest/GnRH-Rezeptoragonist
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Reduktion der Gesamt-Beckenschmerzen (NRS)</b>																
Responder-Analyse: Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes																
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes (kontinuierlich)																
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Reduktion der Dyspareunie (NRS)</b>																
Responder-Analyse: Reduktion der Dyspareunie																
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Reduktion der Dyspareunie (kontinuierlich)																
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Reduktion des Analgetikabedarfs</b>																
Responder-Analyse: Reduktion des Opioidbedarfs																
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Responder-Analyse: Reduktion des Analgetikabedarfs																
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>PGIC</b>																
Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen																
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Alter I	Alter II	BMI I	BMI II	Ethnie	Region I	Region II	Nierenfunktion	Zeit seit Diagnosestellung I	Zeit seit Diagnosestellung II	Blutungsbedingte Schmerzen	Nicht-menstruelle Beckenschmerzen	rASRM-Stadium	Chirurgischer Eingriff	Medikamentöse Therapie	Hormonelle Therapie	Dienogest/GnRH-Rezeptoragonist
Responder-Analyse: PGIC – nicht-menstruelle Beckenschmerzen																
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie																
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>B&amp;B-Skala</b>																
Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen																
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen (kontinuierlich)																
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen																
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen (kontinuierlich)																
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch die Dyspareunie																
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch die Dyspareunie (kontinuierlich)																
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>EQ-5D-5L VAS</b>																
Responder-Analyse: EQ-5D-5L VAS																

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Alter I	Alter II	BMI I	BMI II	Ethnie	Region I	Region II	Nierenfunktion	Zeit seit Diagnosestellung I	Zeit seit Diagnosestellung II	Blutungsbedingte Schmerzen	Nicht-menstruelle Beckenschmerzen	rASRM-Stadium	Chirurgischer Eingriff	Medikamentöse Therapie	Hormonelle Therapie	Dienogest/GnRH-Rezeptoragonist
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>																
<b>EHP-30</b>																
EHP-30 Schmerz: Responder-Analyse																
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
EHP-30 Selbstbestimmung: Responder-Analyse																
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
EHP-30 emotionales Wohlbefinden: Responder-Analyse																
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
EHP-30 soziales Umfeld: Responder-Analyse																
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
EHP-30 Selbstbild: Responder-Analyse																
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
EHP-30 Gesamtbewertung: Responder-Analyse																
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
EHP-30 Berufstätigkeit: Responder-Analyse																
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Sicherheit</b>																
<b>UE differenziert nach Schweregrad</b>																

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Alter I	Alter II	BMI I	BMI II	Ethnie	Region I	Region II	Nierenfunktion	Zeit seit Diagnosestellung I	Zeit seit Diagnosestellung II	Blutungsbedingte Schmerzen	Nicht-menstruelle Beckenschmerzen	rASRM-Stadium	Chirurgischer Eingriff	Medikamentöse Therapie	Hormonelle Therapie	Dienogest/GnRH-Rezeptoragonist	
UE, unabhängig vom Schweregrad																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE, unabhängig vom Schweregrad, auf Ebene der SOC und PT																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE auf Ebene der SOC und PT																	
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>SUE</b>																	
SUE – Gesamtraten																	
○	n.d.	○	n.d.	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	○	○	○	○
SUE auf Ebene der SOC und PT																	
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Therapieabbrüche aufgrund von UE</b>																	
Gesamtraten																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>UE von besonderem Interesse</b>																	
Knochengesundheit																	
Gesamtraten																	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Alter I	Alter II	BMI I	BMI II	Ethnie	Region I	Region II	Nierenfunktion	Zeit seit Diagnosestellung I	Zeit seit Diagnosestellung II	Blutungsbedingte Schmerzen	Nicht-menstruelle Beckenschmerzen	rASRM-Stadium	Chirurgischer Eingriff	Medikamentöse Therapie	Hormonelle Therapie	Dienogest/GnRH-Rezeptoragonist
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Schwere UE</i>																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>SUE</i>																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Lebererkrankungen</i>																
<i>Gesamtraten</i>																
n.d.	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	○	○	○
<i>Schwere UE</i>																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>SUE</i>																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Stoffwechselstörungen</i>																
<i>Gesamtraten</i>																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Schwere UE</i>																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>SUE</i>																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Alter I	Alter II	BMI I	BMI II	Ethnie	Region I	Region II	Nierenfunktion	Zeit seit Diagnosestellung I	Zeit seit Diagnosestellung II	Blutungsbedingte Schmerzen	Nicht-menstruelle Beckenschmerzen	rASRM-Stadium	Chirurgischer Eingriff	Medikamentöse Therapie	Hormonelle Therapie	Dienogest/GnRH-Rezeptoragonist
Vasomotorische Symptome																
<i>Gesamtraten</i>																
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Schwere UE</i>																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>SUE</i>																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Stimmungsschwankungen																
<i>Gesamtraten</i>																
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Schwere UE</i>																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>SUE</i>																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Subgruppenanalysen, die im SAP präspezifiziert wurden, sind in schwarzer Schrift abgebildet. Subgruppenanalysen, die <i>post hoc</i> definiert wurden, sind in der ersten Zeile der Tabelle <i>kursiv in grauer Schrift</i> dargestellt.																
●: <i>A priori</i> geplante Subgruppenanalyse																
○: <i>Post hoc</i> durchgeführte Subgruppenanalyse																
n.d.: Subgruppenanalyse den Vorgaben des G-BA entsprechend nicht durchgeführt																

Um zu beurteilen, ob eine Effektmodifikation vorliegt, wurde für jede Subgruppenanalyse *post hoc* ein Interaktions-p-Wert berechnet. Gemäß IQWiG-Methodenpapier gilt ein Test dann als signifikant, wenn der Interaktions-p-Wert  $< 0,05$  ist. In diesem Fall kann eine Effektmodifikation vorliegen, die Ergebnisse werden nachfolgend in diesem Abschnitt dargestellt (Tabelle 4-175). Dagegen gilt bei einem p-Wert  $\geq 0,05$  die Effektmodifikation für die entsprechende Subgruppe als nicht belegt, in diesem Fall werden die Subgruppenanalysen in Modul 4 in Anhang 4-G abgelegt.

In Tabelle 4-175 sind die Ergebnisse der Interaktionstests für alle betrachteten Subgruppen aufgeführt. Bei der Interpretation der Subgruppenanalysen sollte bedacht werden, dass aufgrund der hohen Anzahl an *post hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen das Problem des multiplen Testens auftritt und es infolgedessen zu einer Zunahme der Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art (falsch positive Testergebnisse) kommt. So wurden in diesem Dossier, wie aus Tabelle 4-175 hervorgeht, bis zu 782 Tests auf Interaktion berechnet. Insgesamt weisen 38 dieser Tests einen p-Wert  $< 0,05$  auf.

Außerdem sollte bei der Interpretation der Resultate von Subgruppenanalysen als weitere Einschränkung bedacht werden, dass innerhalb der Subgruppen die Fallzahlen teilweise sehr niedrig sind.

Aufgrund dieser genannten Limitationen ist die Aussagekraft der vorliegenden positiven Interaktions-p-Werte insgesamt als eher gering einzustufen. Daher wird die Gesamtpopulation der Meta-Analyse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-175 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-175: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die meta-analytische Zusammenfassung der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2

Alter I	Alter II	BMI I	BMI II	Ethnie	Region I	Region II	Nierenfunktion	Zeit seit Diagnosestellung I	Zeit seit Diagnosestellung II	Blutungsbedingte Schmerzen (NRS)	Nicht-menstruelle Beckenschmerzen	rASRM-Stadium	Chirurgischer Eingriff	Medikamentöse Therapie	Hormonelle Therapie	Dienogest/GnRH-Rezeptagonist
<b>Morbidität</b>																
<b>Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen (NRS)</b>																
Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen																
0,4710	0,4265	0,0763	0,0777	0,7213	0,2881	0,2089	0,3861	0,4665	0,6657	<b>0,0265</b>	0,2126	0,1106	0,4143	0,2361	0,3874	0,9538
Einzelkomponente I: Reduktion um mindestens 2,8 Punkten																
0,6034	0,2731	0,0789	0,0945	0,5802	0,3043	0,2076	0,6053	0,3138	0,4932	0,0677	0,3382	0,1305	0,3777	0,3819	0,4373	0,7885
Einzelkomponente II: Patientinnen mit einem Wert von ≤ 0,1 Punkten																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen (kontinuierlich)																
0,7865	0,1930	<b>0,0013</b>	<b>0,0006</b>	0,5621	< <b>0,0001</b>	<b>0,0034</b>	0,7470	0,4075	0,6382	0,1014	0,4982	0,0810	0,2923	0,5814	0,5282	0,1117
<b>Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (NRS)</b>																
Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen																
0,8056	0,4582	0,6895	0,5361	0,1531	0,7355	0,8630	0,6946	0,6589	0,6075	0,3004	0,4352	0,8099	0,6093	0,2413	0,8597	0,9811
Einzelkomponente I: Reduktion um mindestens 2,1 Punkten																
0,9651	0,3821	0,7965	0,5434	0,3467	0,6537	0,9633	0,8264	0,5844	0,5800	0,3398	0,4411	0,8465	0,8013	0,2779	0,8275	0,9544
Einzelkomponente II: Patientinnen mit einem Wert von ≤ 0,1 Punkten																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (kontinuierlich)																
0,8149	0,0918	0,6509	0,7246	0,1870	0,2494	0,2145	0,4764	0,0757	0,1390	0,3312	0,3018	0,4820	0,5540	0,2822	0,6788	0,8566

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Alter I	Alter II	BMI I	BMI II	Ethnie	Region I	Region II	Nierenfunktion	Zeit seit Diagnosestellung I	Zeit seit Diagnosestellung II	Blutungsbedingte Schmerzen (NRS)	Nicht-menstruelle Beckenschmerzen	rASRM-Stadium	Chirurgischer Eingriff	Medikamentöse Therapie	Hormonelle Therapie	Dienogest/GnRH-Rezeptoragonist
<b>Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes (NRS)</b>																
Responder-Analyse: Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes																
0,7502	0,7017	0,2273	0,3291	0,1822	0,7622	0,7614	0,9471	0,3895	0,6913	0,4092	0,4135	0,8068	0,9207	0,1403	0,9279	0,7893
Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes (kontinuierlich)																
0,8829	0,1237	0,3962	0,5026	0,1514	0,1664	0,1271	0,4510	0,1437	0,2245	0,5677	0,5979	0,4006	0,8356	0,3499	0,6884	0,7671
<b>Reduktion der Dyspareunie (NRS)</b>																
Responder-Analyse: Reduktion der Dyspareunie																
0,6139	0,1196	0,3692	0,5443	0,8323	0,7900	0,3880	0,4986	0,1286	0,2526	0,9452	0,9342	0,6887	0,8774	0,2405	0,0583	0,1668
Reduktion der Dyspareunie (kontinuierlich)																
0,7823	0,1525	0,4103	0,5084	0,4940	0,2641	0,2686	0,5545	0,0652	<b>0,0257</b>	0,8674	0,8528	0,2389	0,6290	0,6278	0,9678	0,5590
<b>Reduktion des Analgetikabedarfs</b>																
Responder-Analyse: Reduktion des Opioidbedarfs																
0,6303	0,9646	0,1290	0,4469	0,8133	<b>0,0085</b>	<b>0,0385</b>	0,9169	0,3395	0,1870	0,1809	0,9409	0,3788	0,9286	0,3201	0,2069	0,6675
Responder-Analyse: Reduktion des Analgetikabedarfs																
0,5977	0,2410	0,0549	0,1799	0,5693	<b>0,0312</b>	0,3513	0,5733	0,2358	0,2258	0,7057	0,4963	0,3932	0,3863	0,3412	0,3021	0,1733
<b>PGIC</b>																
Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen																
0,3691	0,3950	<b>0,0245</b>	0,0862	0,3575	0,0793	<b>0,0412</b>	0,5210	0,4338	0,4023	0,1492	0,1720	<b>0,0298</b>	0,3329	0,5505	0,2151	0,1451
Responder-Analyse: PGIC – nicht-menstruelle Beckenschmerzen																
0,1366	0,4162	<b>0,0179</b>	0,1242	0,8274	0,0519	0,1009	0,7515	0,1958	0,3160	0,7004	0,3246	0,1724	0,5752	0,5276	0,8664	0,9444

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Alter I	Alter II	BMI I	BMI II	Ethnie	Region I	Region II	Nierenfunktion	Zeit seit Diagnosestellung I	Zeit seit Diagnosestellung II	Blutungsbedingte Schmerzen (NRS)	Nicht-menstruelle Beckenschmerzen	rASRM-Stadium	Chirurgischer Eingriff	Medikamentöse Therapie	Hormonelle Therapie	Dienogest/GnRH-Rezeptoragonist
Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie																
0,1396	0,0781	0,0698	0,2270	0,6722	0,1646	0,1069	0,9517	0,4229	0,3073	<b>0,0193</b>	<b>0,0016</b>	0,4244	<b>0,0099</b>	0,8701	0,8403	0,6678
<b>B&amp;B-Skala</b>																
Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen																
0,7850	0,8853	0,1089	0,2529	0,2948	<b>0,0109</b>	0,1022	0,6974	0,4600	0,7493	<b>0,0284</b>	0,0545	0,5992	0,8294	0,7486	0,8622	0,9628
B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen (kontinuierlich)																
0,9052	0,8180	<b>0,0095</b>	<b>0,0037</b>	0,3990	< <b>0,0001</b>	<b>0,0013</b>	0,3801	0,7360	0,9176	0,4379	0,7784	0,2334	0,5222	0,8956	0,6175	0,7987
Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen																
0,8117	0,3646	0,5611	0,2009	0,6765	0,0517	<b>0,0454</b>	0,8191	0,2804	0,4610	0,9189	0,2645	0,5199	0,4647	<b>0,0473</b>	0,2817	0,4225
B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen (kontinuierlich)																
0,9995	0,1862	0,4448	0,5380	0,6255	0,1374	0,0948	0,7843	0,8831	0,4206	0,5721	0,7577	0,4546	0,9810	0,2351	0,6907	0,9302
Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch die Dyspareunie																
0,6919	0,4100	0,4885	0,1650	0,7695	0,7618	0,8934	0,9170	0,4092	0,3577	<b>0,0492</b>	0,2818	0,2314	0,9425	0,9769	0,9146	0,8882
B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch die Dyspareunie (kontinuierlich)																
0,5371	0,2259	0,7455	0,1131	0,7006	0,8028	0,9300	0,2560	0,4945	0,1767	0,3034	0,7687	0,5238	0,7464	0,1880	0,4420	0,6846
<b>EQ-5D-5L VAS</b>																
Responder-Analyse: EQ-5D-5L VAS																
0,2973	0,6268	0,4930	0,5889	0,7285	0,1155	0,2419	0,8617	0,6883	0,9206	0,9097	0,8890	0,5944	0,7971	0,8437	0,8828	0,8914
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>																
<b>EHP-30</b>																

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Alter I	Alter II	BMI I	BMI II	Ethnie	Region I	Region II	Nierenfunktion	Zeit seit Diagnosestellung I	Zeit seit Diagnosestellung II	Blutungsbedingte Schmerzen (NRS)	Nicht-menstruelle Beckenschmerzen	rASRM-Stadium	Chirurgischer Eingriff	Medikamentöse Therapie	Hormonelle Therapie	Dienogest/GnRH-Rezeptoragonist
EHP-30 Schmerz: Responder-Analyse																
0,4279	0,6785	0,3065	0,2733	0,9451	0,3822	0,4094	0,5926	0,6984	0,8684	0,9737	0,3745	0,5244	0,9068	0,3821	0,3309	0,3725
EHP-30 Selbstbestimmung: Responder-Analyse																
0,1718	0,6025	0,1143	0,1221	0,7854	<b>0,0246</b>	<b>0,0315</b>	0,9587	0,4523	0,4139	0,7193	0,7635	0,2833	0,6087	0,3990	0,2328	0,3939
EHP-30 emotionales Wohlbefinden: Responder-Analyse																
0,0888	0,4009	<b>0,0303</b>	0,2512	0,9251	0,4374	0,7726	0,4762	0,4888	0,3157	0,9461	0,8834	0,7836	0,0858	0,9367	0,4631	0,4309
EHP-30 soziales Umfeld: Responder-Analyse																
0,1775	0,3450	0,9788	0,5630	0,6124	0,9187	0,9941	0,5079	0,2026	0,4421	0,9105	0,7805	0,4574	0,3246	0,4991	0,6471	0,8918
EHP-30 Selbstbild: Responder-Analyse																
0,0662	0,2973	0,4572	0,7312	0,1059	0,5788	0,2423	0,6985	0,8421	0,3590	0,7519	0,5983	0,1237	0,3130	0,7776	0,5576	0,8059
EHP-30 Gesamtbewertung: Responder-Analyse																
<b>0,0317</b>	0,1181	0,1784	0,4275	0,5403	0,4271	0,4392	0,2006	0,2428	0,2489	0,6203	0,4775	0,1487	0,5303	0,7581	0,5041	0,3404
EHP-30 Berufstätigkeit: Responder-Analyse																
0,7915	0,9223	0,3531	0,7550	0,7501	0,4213	0,4198	0,1718	0,6595	0,7207	0,8722	0,5119	0,9237	0,6804	0,5090	0,5989	0,4591
<b>Sicherheit</b>																
<b>UE differenziert nach Schweregrad</b>																
UE, unabhängig vom Schweregrad																
0,6040	0,9336	0,6455	0,8884	0,3516	0,3255	0,1405	0,9813	0,8071	0,6653	0,7288	0,6128	0,5744	0,5189	0,7683	0,9638	0,3086
UE, unabhängig vom Schweregrad, auf Ebene der SOC und PT																
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts																

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Alter I	Alter II	BMI I	BMI II	Ethnie	Region I	Region II	Nierenfunktion	Zeit seit Diagnosestellung I	Zeit seit Diagnosestellung II	Blutungsbedingte Schmerzen (NRS)	Nicht-menstruelle Beckenschmerzen	rASRM-Stadium	Chirurgischer Eingriff	Medikamentöse Therapie	Hormonelle Therapie	Dienogest/GnRH-Rezeptoragonist
<i>PT: Zahnschmerzen (SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</i>																
0,8478	0,6380	0,8379	0,9730	0,6487	0,9131	0,7289	0,1476	0,0762	0,2036	0,8373	0,6893	0,4113	0,6418	0,4396	0,1252	0,2347
<i>SOC: Untersuchungen</i>																
<i>PT: Vitamin D erniedrigt</i>																
0,9044	0,7754	0,5899	0,8087	0,4568	0,3899	0,4493	0,2160	0,8670	0,9814	0,5803	0,2736	0,2562	0,1225	0,2444	0,4067	0,7092
<i>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>																
0,4193	0,1540	0,0769	0,1746	0,8308	0,4181	<b>0,0418</b>	0,4830	0,5505	0,7676	0,7160	0,0738	0,4678	0,3915	0,7706	0,4422	0,4812
<i>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</i>																
0,3839	0,1132	0,8314	<b>0,0462</b>	0,2205	0,2377	0,0964	<b>0,0132</b>	0,2710	0,5247	0,3274	0,4642	0,7632	0,9332	0,3472	0,5466	0,9473
<i>PT: Kopfschmerzen</i>																
0,5074	0,1554	0,6527	0,0983	0,4241	0,3290	0,1971	<b>0,0238</b>	0,5711	0,5617	0,3208	0,5165	0,8442	0,8085	0,4981	0,8278	0,4529
<i>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</i>																
<i>PT: Libido vermindert</i>																
0,4427	n.d.	0,6272	0,7530	0,9443	0,7471	0,2887	0,4550	0,8556	0,9470	0,8868	0,9113	0,8157	0,6048	0,4268	0,0573	0,3593
<i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>																
<i>PT: Akne</i>																
<b>0,0072</b>	0,0986	0,6433	0,8684	0,4468	0,4540	0,2749	0,3833	0,1156	0,2245	0,1337	0,9243	0,9506	0,8855	0,8879	0,2660	0,7620
<i>SOC: Gefäßerkrankungen</i>																
0,9048	0,6349	0,2892	0,4773	0,9118	0,3454	0,4919	0,8890	0,7976	0,6802	0,3773	0,3275	0,3773	0,7014	0,9787	0,9248	0,9270
<i>PT: Hitzewallung</i>																
0,8371	0,8064	0,4612	0,8492	0,9695	0,5144	0,7830	0,4608	0,7627	0,5419	0,9729	0,4730	0,5165	0,6602	0,6393	0,3998	0,5350

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Alter I	Alter II	BMI I	BMI II	Ethnie	Region I	Region II	Nierenfunktion	Zeit seit Diagnosestellung I	Zeit seit Diagnosestellung II	Blutungsbedingte Schmerzen (NRS)	Nicht-menstruelle Beckenschmerzen	rASRM-Stadium	Chirurgischer Eingriff	Medikamentöse Therapie	Hormonelle Therapie	Dienogest/GnRH-Rezeptoragonist
Schwere UE																
<b>0,0230</b>	0,1481	0,6971	0,3749	0,6699	0,2292	0,3718	0,2430	0,7193	0,8127	0,3567	0,6043	0,8869	0,2956	0,9818	0,9825	0,7066
Schwere UE auf Ebene der SOC und PT																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>SUE</b>																
SUE – Gesamtraten																
0,3030	n.d.	0,9400	n.d.	0,5139	0,5835	0,6573	0,8565	0,9908	n.d.	0,4350	0,7105	n.d.	0,6256	0,9105	0,6365	0,2130
SUE auf Ebene der SOC und PT																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Therapieabbrüche aufgrund von UE</b>																
Gesamtraten																
0,4892	0,7684	0,6535	0,9564	<b>0,0480</b>	0,7871	0,5114	0,5706	0,9339	0,3595	<b>0,0271</b>	0,3438	0,5191	0,7388	0,2391	0,3876	0,3514
<b>UE von besonderem Interesse</b>																
Knochengesundheit																
Gesamtraten																
0,4876	0,2192	0,8271	0,2759	0,9651	0,3671	0,3864	0,9181	0,9096	0,9852	0,3805	<b>0,0417</b>	0,2067	0,6716	0,9215	0,9508	0,2977
Schwere UE																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUE																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Alter I	Alter II	BMI I	BMI II	Ethnie	Region I	Region II	Nierenfunktion	Zeit seit Diagnosestellung I	Zeit seit Diagnosestellung II	Blutungsbedingte Schmerzen (NRS)	Nicht-menstruelle Beckenschmerzen	rASRM-Stadium	Chirurgischer Eingriff	Medikamentöse Therapie	Hormonelle Therapie	Dienogest/GnRH-Rezeptoragonist
Lebererkrankungen																
<i>Gesamtraten</i>																
n.d.	n.d.	0,6268	n.d.	0,6905	0,4698	n.d.	0,5243	0,3108	n.d.	0,6397	n.d.	0,8895	0,8276	0,1891	0,9926	0,5800
<i>Schwere UE</i>																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>SUE</i>																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Stoffwechselstörungen																
<i>Gesamtraten</i>																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Schwere UE</i>																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>SUE</i>																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Vasomotorische Symptome																
<i>Gesamtraten</i>																
0,9924	0,6969	0,7575	0,9127	0,9691	0,8050	0,9927	0,4313	0,9641	0,6040	0,9220	0,3410	0,3237	0,7697	0,4510	0,5159	0,6976
<i>Schwere UE</i>																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>SUE</i>																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Alter I	Alter II	BMI I	BMI II	Ethnie	Region I	Region II	Nierenfunktion	Zeit seit Diagnosestellung I	Zeit seit Diagnosestellung II	Blutungsbedingte Schmerzen (NRS)	Nicht-menstruelle Beckenschmerzen	rASRM-Stadium	Chirurgischer Eingriff	Medikamentöse Therapie	Hormonelle Therapie	Dienogest/GnRH-Rezeptoragonist
Stimmungsschwankungen																
<i>Gesamtraten</i>																
0,4640	0,1407	0,1966	0,7331	0,4752	0,3958	0,6507	0,2450	0,4871	0,2651	0,4628	0,5852	0,3728	0,2347	0,1418	0,2741	0,9872
<i>Schwere UE</i>																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>SUE</i>																
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<p>Subgruppenanalysen, die im SAP präspezifiziert wurden, sind in schwarzer Schrift abgebildet. Subgruppenanalysen, die <i>post hoc</i> definiert wurden, sind in der ersten Zeile der Tabelle <i>kursiv in grauer Schrift</i> dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●: <i>A priori</i> geplante Subgruppenanalyse</li> <li>○: <i>Post hoc</i> durchgeführte Subgruppenanalyse</li> </ul> <p>n.d.: Subgruppenanalyse den Vorgaben des G-BA entsprechend nicht durchgeführt</p>																

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Im Folgenden sind alle Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Responder-Analysen mit signifikanten Interaktionstermen (Interaktions-p-Wert < 0,05) auf Ebene der Meta-Analyse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 dargestellt. Alle weiteren Subgruppenanalysen mit einem nicht signifikanten Interaktionsterm wurden in Anhang 4-G abgelegt. Da die Ableitung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4 basierend auf den Ergebnissen der Responder-Analysen erfolgt, werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der kontinuierlichen Auswertungen ausschließlich ergänzend in Anhang 4-G aufgeführt. Dies entspricht den Vorgaben der Modulvorlage: So sind bei Vorliegen geeigneter Responder-Analysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite bzw. *post hoc* genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten, die Responder-Analysen darzustellen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1).

Weiterhin wird, da signifikante Interaktionen nur in einzelnen Subgruppen und/oder singulären Endpunkten beobachtet wurden und somit keine Hinweise auf relevante Subgruppeneffekte vorliegen, von einer detaillierten Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse abgesehen.

### 4.3.1.3.2.1 Morbidität

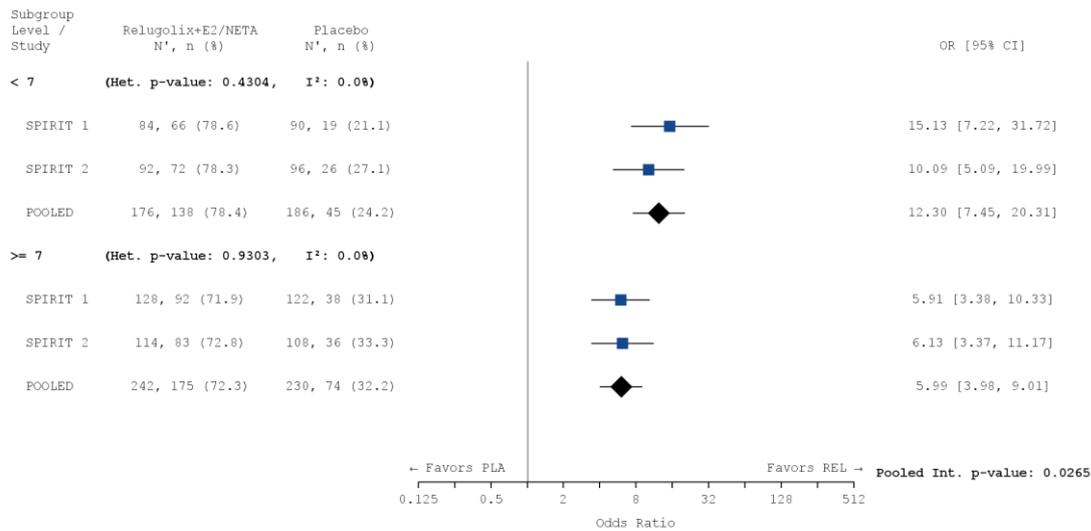
#### 4.3.1.3.2.1.1 Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen

##### 4.3.1.3.2.1.1.1 Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen

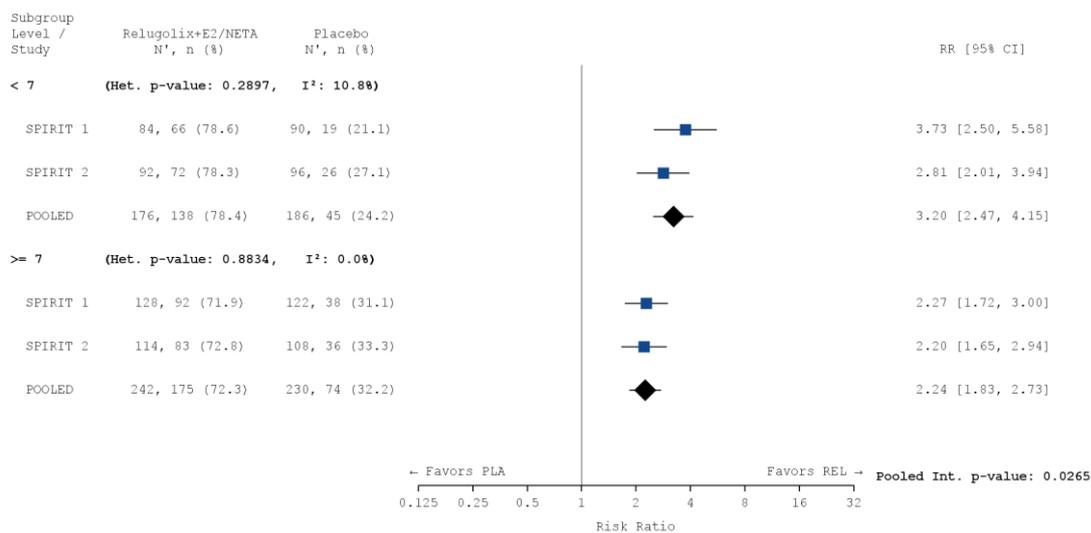
Tabelle 4-176: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen“

Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Blutungsbedingte Schmerzen (gemessen anhand der NRS) zu Baseline</b>						
<b>&lt; 7</b>						
Relugolix+E2/NETA	176	138 (78,4)	12,305 [7,455; 20,310]	3,201 [2,471; 4,146]	0,548 [0,461; 0,634]	< 0,0001
Placebo	186	45 (24,2)				
<b>≥ 7</b>						
Relugolix+E2/NETA	242	175 (72,3)	5,991 [3,984;9,009]	2,238 [1,833;2,733]	0,401 [0,320;0,483]	< 0,0001
Placebo	230	74 (32,2)				
<p>Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 2,8 Punkten oder einem Wert von <math>\leq 0,1</math> Punkten (Patientinnen mit einem Ausgangswert <math>&lt; 2,8</math> Punkten) auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.</p> <p>Patienten, die <math>&lt; 5</math> Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, werden als Non-Responder betrachtet. Patientinnen, die unter Einnahme der Studienmedikation keine Blutung mehr hatten, wurde ein Wert von 0 auf der NRS für ihre blutungsbedingten Schmerzen zugeordnet.</p> <p><sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer <i>Subgroup-by-Treatment Interaction</i>, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> Jahre / <math>\geq 5</math> Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.</p> <p>Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.</p> <p>Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>						

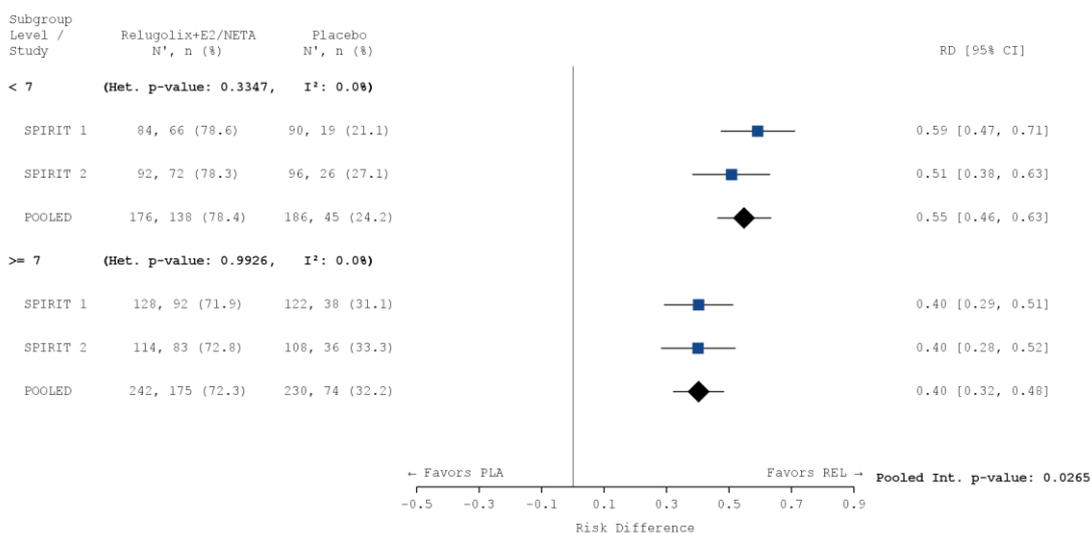
a)



b)



c)



**Abbildung 4-82: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen“ – Blutungsbedingte Schmerzen (gemessen anhand der NRS)**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, *Subgroup-by-Treatment Interaction*, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

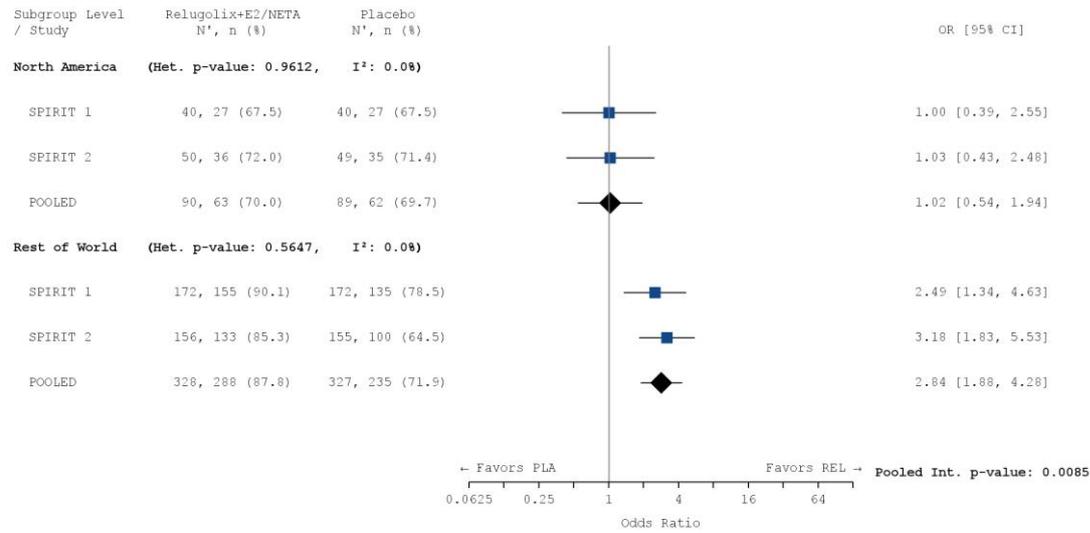
### 4.3.1.3.2.1.2 Reduktion des Analgetikabedarfs

#### 4.3.1.3.2.1.2.1 Responder-Analyse: Patientinnen ohne Opioidbedarf

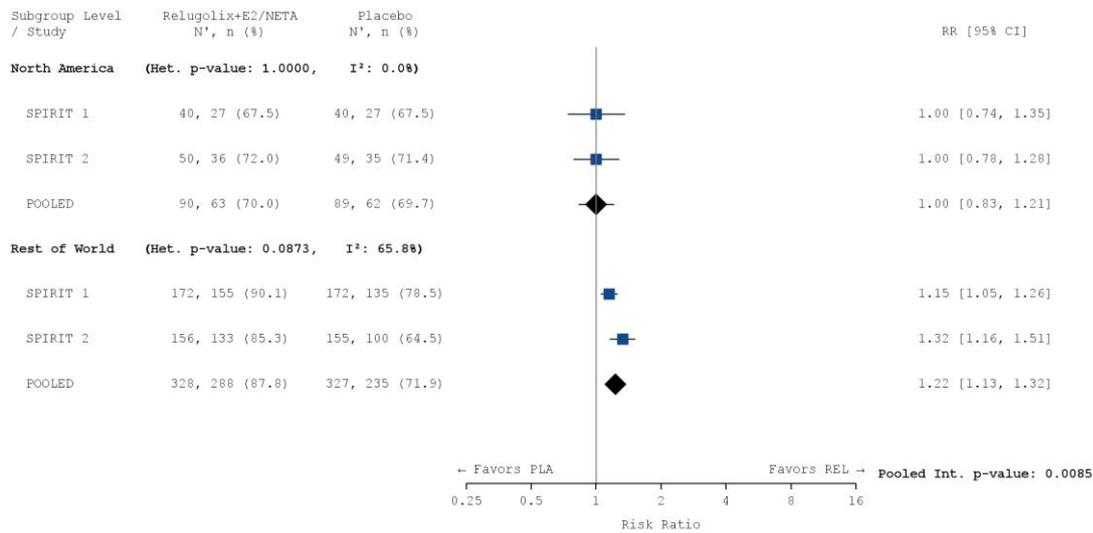
Tabelle 4-177: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Opiode (Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“

<b>Responder-Analyse: Patientinnen ohne Opioidbedarf</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup></b> <b>[95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup></b> <b>[95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup></b> <b>[95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>Region I</b>						
<i>Nordamerika</i>						
Relugolix+E2/NETA	90	63 (70,0)	1,023	1,000	0,000	1,0000
Placebo	89	62 (69,7)	[0,539; 1,942]	[0,825; 1,211]	[-0,134; 0,134]	
<i>Rest der Welt</i>						
Relugolix+E2/NETA	328	288 (87,8)	2,839	1,222	0,159	< 0,0001
Placebo	327	235 (71,9)	[1,883; 4,280]	[1,129; 1,322]	[0,099; 0,219]	
<b>Region II</b>						
<i>Europa</i>						
Relugolix+E2/NETA	270	251 (93,0)	3,392	1,167	0,133	< 0,0001
Placebo	265	211 (79,6)	[1,948; 5,907]	[1,089; 1,251]	[0,076; 0,191]	
<i>Rest der Welt [inklusive Nordamerika]</i>						
Relugolix+E2/NETA	148	100 (67,6)	1,586	1,186	0,106	0,0610
Placebo	151	86 (57,0)	[0,988; 2,546]	[0,992; 1,418]	[-0,004; 0,216]	
<p>Responder sind definiert als Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Analgetika der Stufe 2, einschließlich Tramadol (37,5 mg)/Paracetamol (325 mg), Tramadol (50 mg), Codein (30 mg), Codein (30 mg)/Paracetamol (300 mg), Codein (30 mg)/Paracetamol (500 mg), Codein (15 mg)/Paracetamol (500 mg) oder Hydrocodon (5 mg)/Paracetamol (325 mg), eingenommen haben.</p> <p><sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer <i>Subgroup-by-Treatment Interaction</i> sowie Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) berechnet.</p> <p><sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre), berechnet.</p> <p><sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre), berechnet.</p> <p><sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) berechnet.</p> <p>Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.</p> <p>Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>						

a)



b)



c)

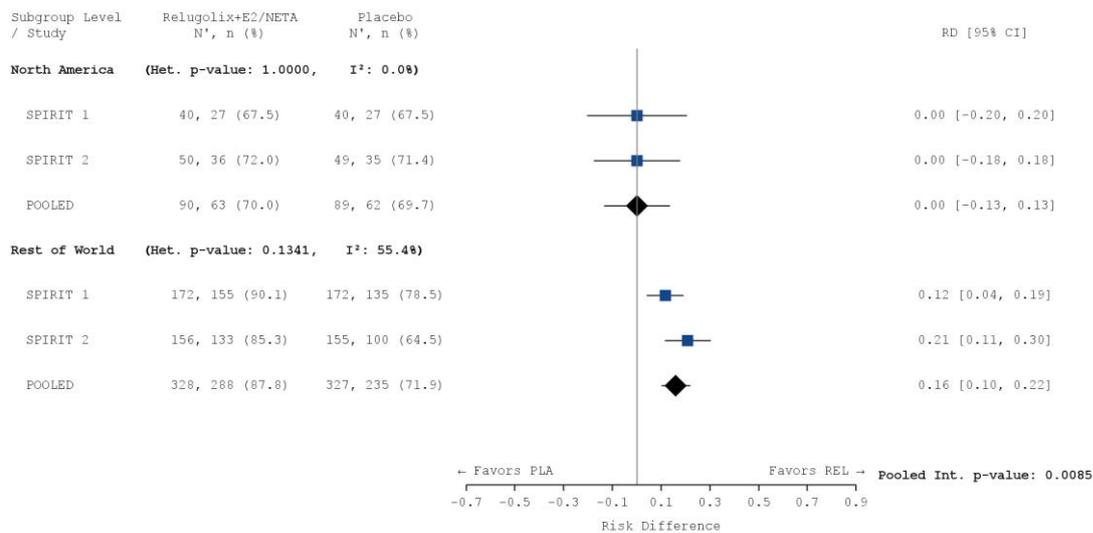


Abbildung 4-83: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Opioiden (Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“ – Region I

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer *Subgroup-by-Treatment Interaction* sowie Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre).

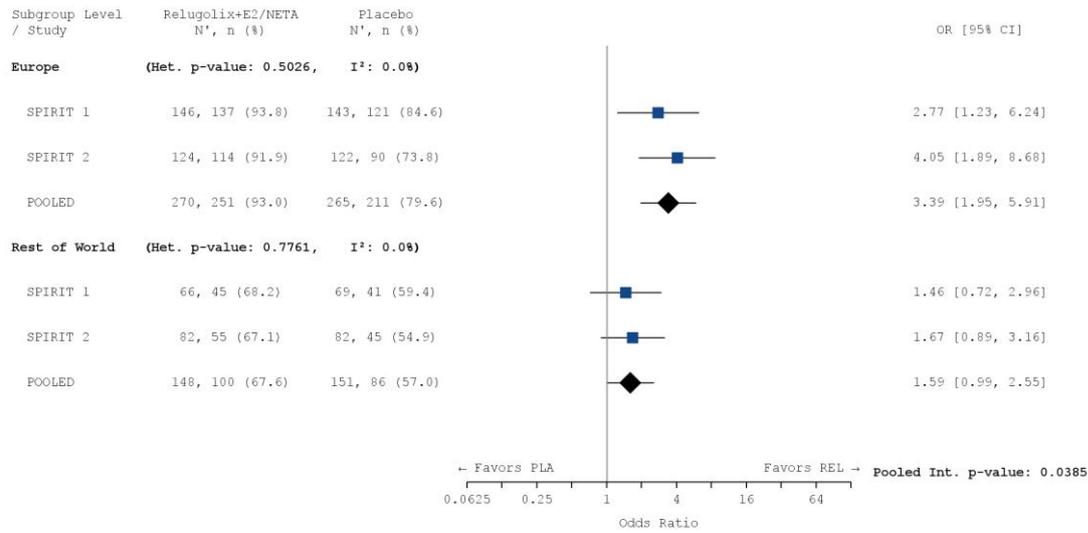
b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) stratifiziert.

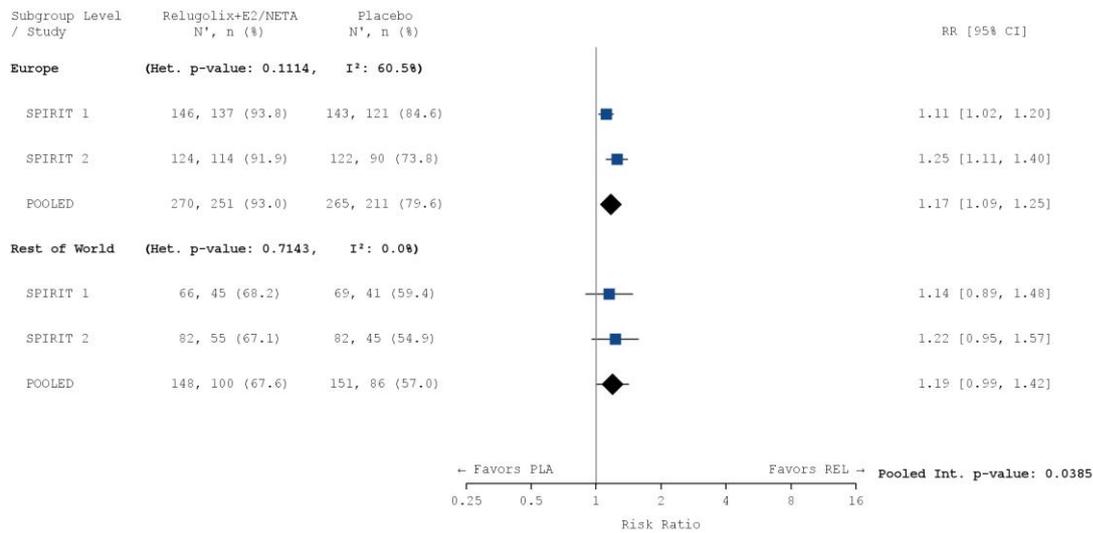
Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

a)



b)



c)

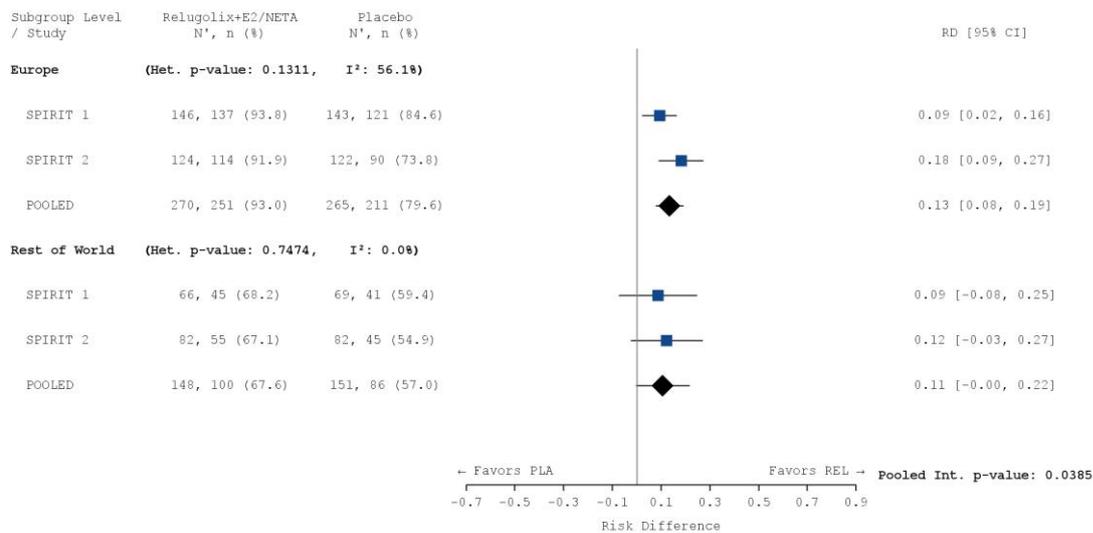


Abbildung 4-84: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Opioiden (Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“ – Region II

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer *Subgroup-by-Treatment Interaction* sowie Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

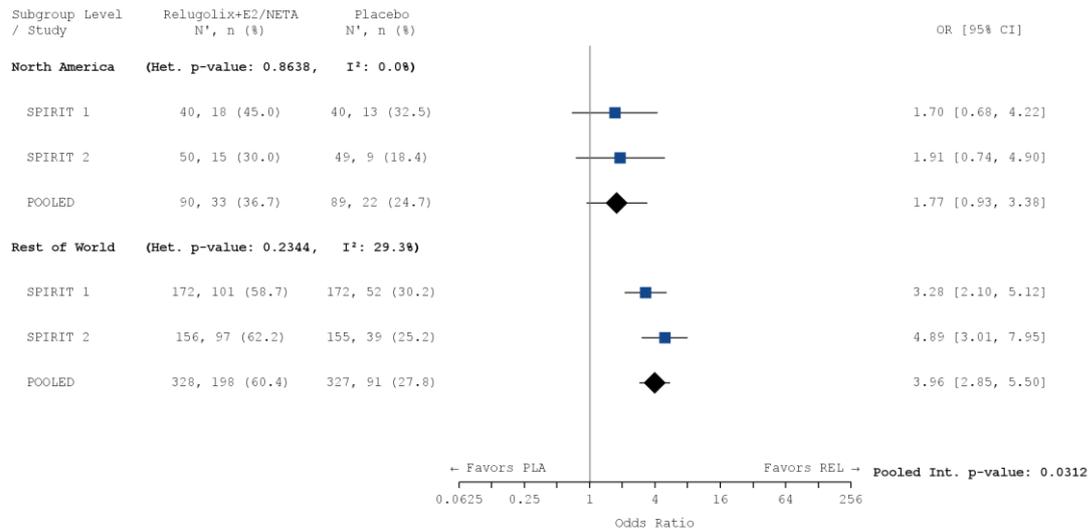
CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

**4.3.1.3.2.1.2.2 Responder-Analyse: Patientinnen ohne Analgetikabedarf**

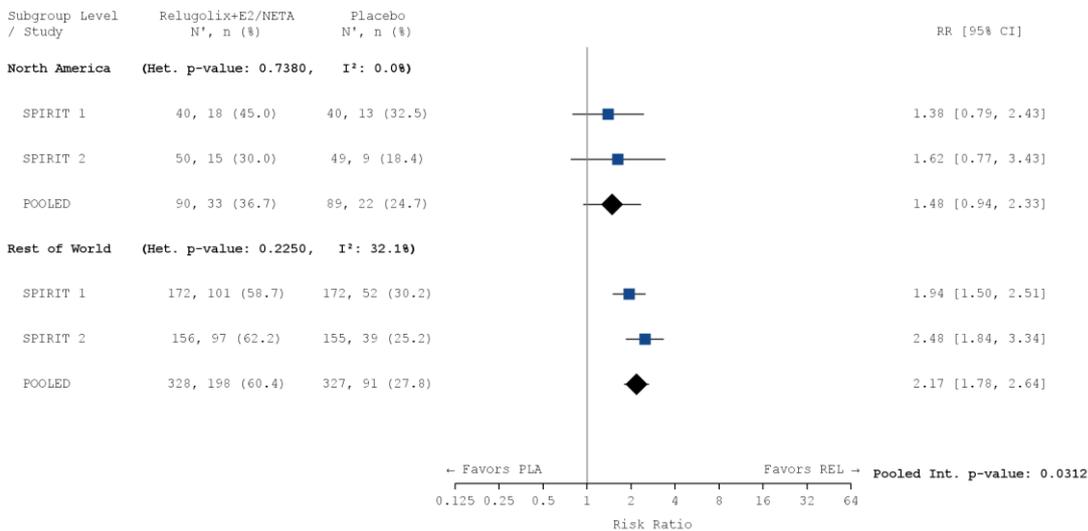
Tabelle 4-178: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Analgetika (Stufe 1 oder Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“

<b>Responder-Analyse: Patientinnen ohne Analgetikabedarf</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup> [95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup> [95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>Region I</b>						
<b>Nordamerika</b>						
Relugolix+E2/NETA	90	33 (36,7)	1,772	1,482	0,118	0,0863
Placebo	89	22 (24,7)	[0,929; 3,379]	[0,942; 2,332]	[-0,014; 0,251]	
<b>Rest der Welt</b>						
Relugolix+E2/NETA	328	198 (60,4)	3,961	2,169	0,325	< 0,0001
Placebo	327	91 (27,8)	[2,853; 5,500]	[1,783; 2,638]	[0,253; 0,397]	
<p>Responder sind definiert als Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Analgetika der Stufe 1 oder Stufe 2, einschließlich Ibuprofen (200 mg), Tramadol (37,5 mg)/Paracetamol (325 mg), Tramadol (50 mg), Codein (30 mg), Codein (30 mg)/Paracetamol (300 mg), Codein (30 mg)/Paracetamol (500 mg), Codein (15 mg)/Paracetamol (500 mg) oder Hydrocodon (5 mg)/Paracetamol (325 mg), eingenommen haben.</p> <p><sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer <i>Subgroup-by-Treatment Interaction</i> sowie Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre), berechnet.</p> <p><sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre), berechnet.</p> <p><sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre), berechnet.</p> <p><sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre / ≥ 5 Jahre), berechnet.</p> <p>Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.</p> <p>Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>						

a)



b)



c)

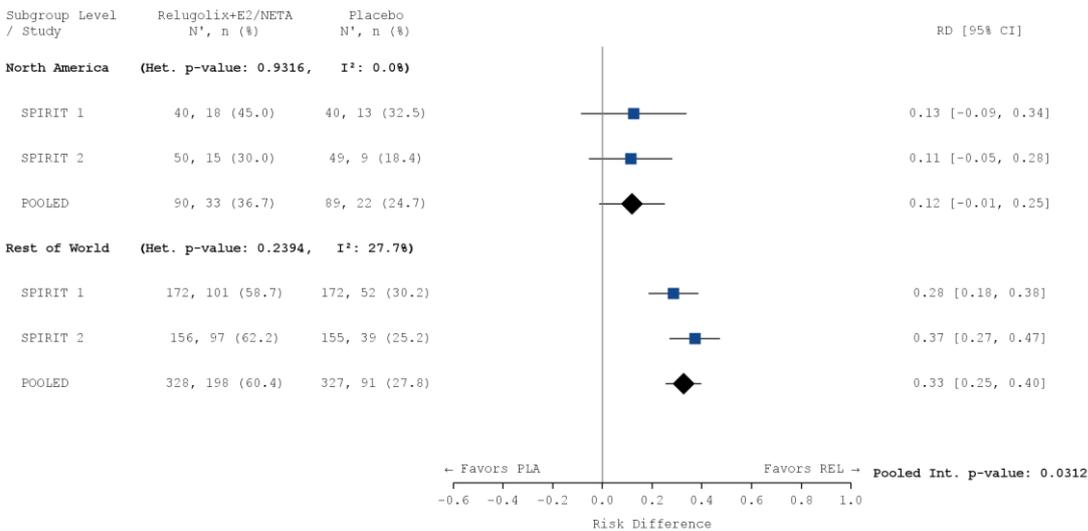


Abbildung 4-85: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Analgetika (Stufe 1 oder Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“ – Region I

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer *Subgroup-by-Treatment Interaction* sowie Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

## 4.3.1.3.2.1.3 Patient Global Impression of Change (PGIC)

## 4.3.1.3.2.1.3.1 Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen

Tabelle 4-179: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen“

<b>Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup></b> <b>[95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup></b> <b>[95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup></b> <b>[95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>BMI I (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
<b>&lt; 30</b>						
Relugolix+E2/NETA	331	229 (69,2)	4,676	2,065	0,355	< 0,0001
Placebo	318	105 (33,0)	[3,342; 6,541]	[1,742; 2,448]	[0,283; 0,426]	
<b>≥ 30</b>						
Relugolix+E2/NETA	87	42 (48,3)	2,098	1,450	0,150	0,0351
Placebo	98	33 (33,7)	[1,141; 3,860]	[1,028; 2,046]	[0,015; 0,286]	
<b>Region II</b>						
<b>Europa</b>						
Relugolix+E2/NETA	270	201 (74,4)	4,897	1,993	0,371	< 0,0001
Placebo	265	99 (37,4)	[3,382; 7,090]	[1,681; 2,363]	[0,293; 0,449]	
<b>Rest der Welt [inklusive Nordamerika]</b>						
Relugolix+E2/NETA	148	70 (47,3)	2,582	1,823	0,214	0,0001
Placebo	151	39 (25,8)	[1,586; 4,203]	[1,326; 2,506]	[0,107; 0,320]	
<b>rASRM-Stadium</b>						
<b>I minimal</b>						
Relugolix+E2/NETA	25	12 (48,0)	1,276	1,055	0,024	0,8468
Placebo	42	17 (40,5)	[0,491; 3,315]	[0,620; 1,794]	[-0,212; 0,260]	
<b>II gering</b>						
Relugolix+E2/NETA	44	30 (68,2)	5,108	2,033	0,342	0,0009
Placebo	51	15 (29,4)	[2,176; 11,994]	[1,319; 3,132]	[0,154; 0,531]	
<b>III mäßig</b>						
Relugolix+E2/NETA	60	49 (81,7)	8,464	2,507	0,472	< 0,0001
Placebo	59	18 (30,5)	[3,743; 19,139]	[1,688; 3,723]	[0,318; 0,625]	
<b>IV schwer</b>						
Relugolix+E2/NETA	61	39 (63,9)	5,150	2,335	0,363	0,0001
Placebo	51	13 (25,5)	[2,295; 11,559]	[1,444; 3,776]	[0,190; 0,536]	
<b>Unbekannt</b>						
Relugolix+E2/NETA	228	141 (61,8)	3,149	1,753	0,266	< 0,0001
Placebo	213	75 (35,2)	[2,115; 4,690]	[1,432; 2,146]	[0,179; 0,353]	

Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.

<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer *Subgroup-by-Treatment Interaction*, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet. Für die Berechnung der Subgruppenanalysen zur Region wurde nicht nach geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.

<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet. Für die Berechnung der Subgruppenanalysen zur Region wurde nicht nach geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet. Für die Berechnung der Subgruppenanalysen zur Region wurde nicht nach geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

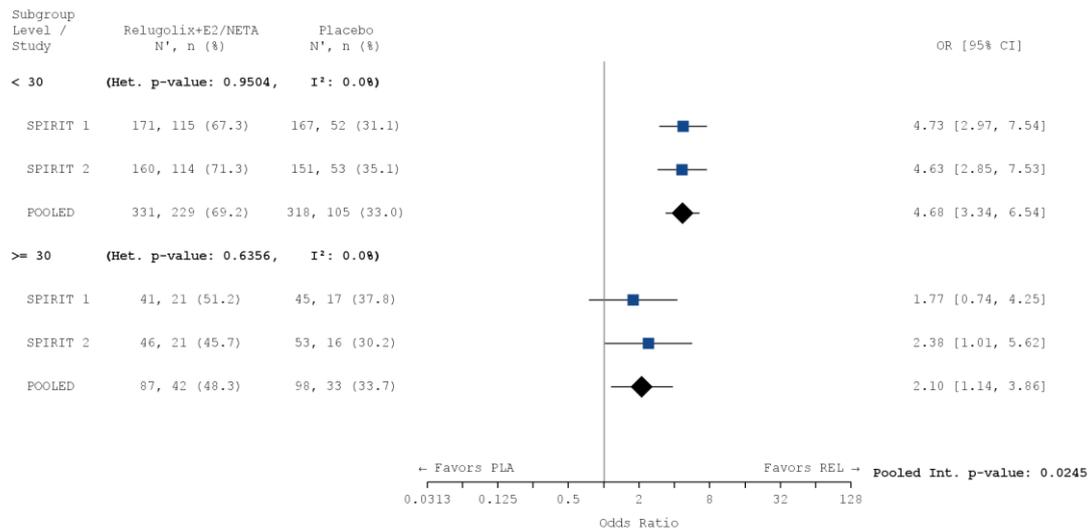
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet. Für die Berechnung der Subgruppenanalysen zur Region wurde nicht nach geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

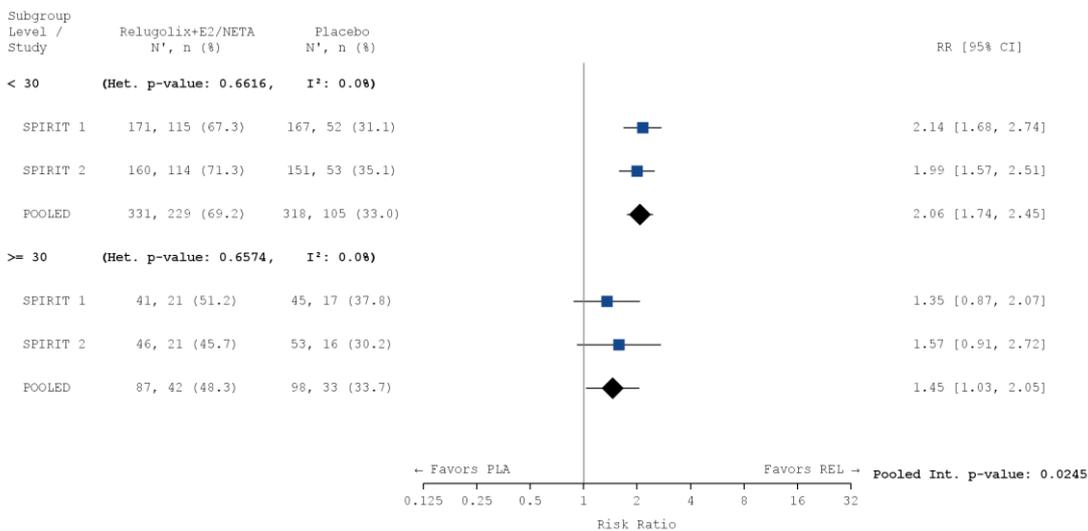
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

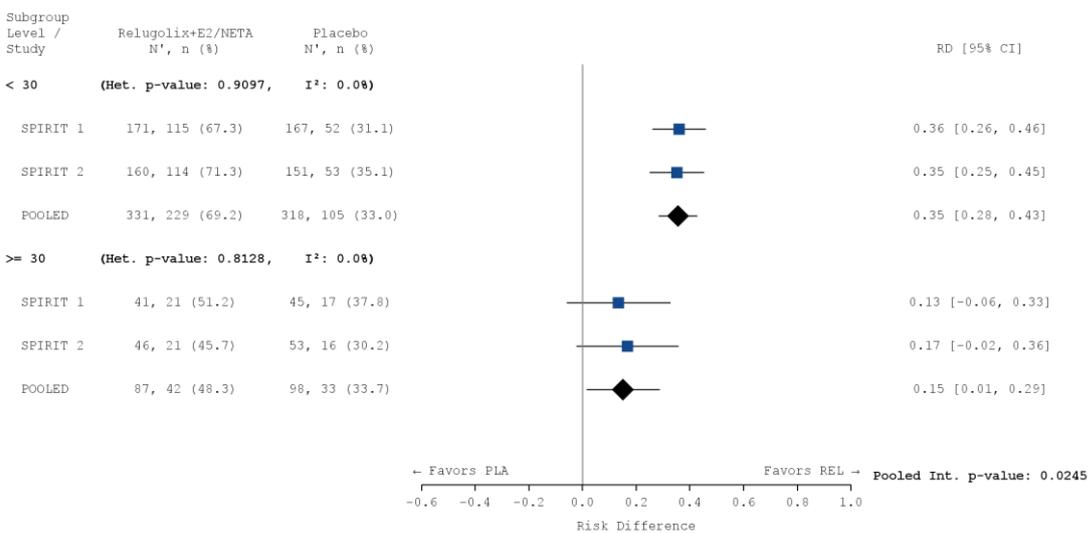
a)



b)



c)



**Abbildung 4-86: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen“ – BMI I**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer *Subgroup-by-Treatment-Interaction*, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

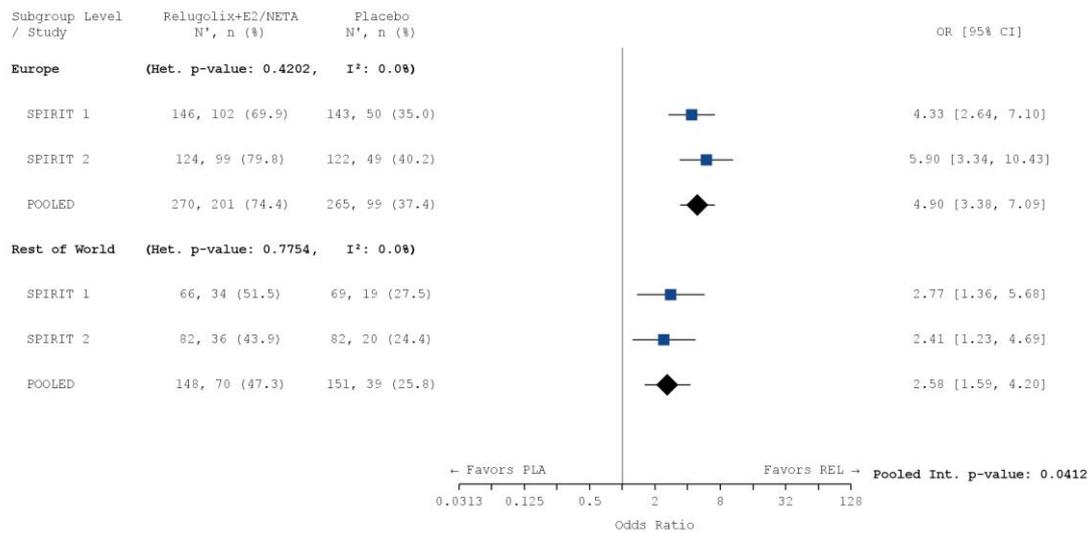
b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

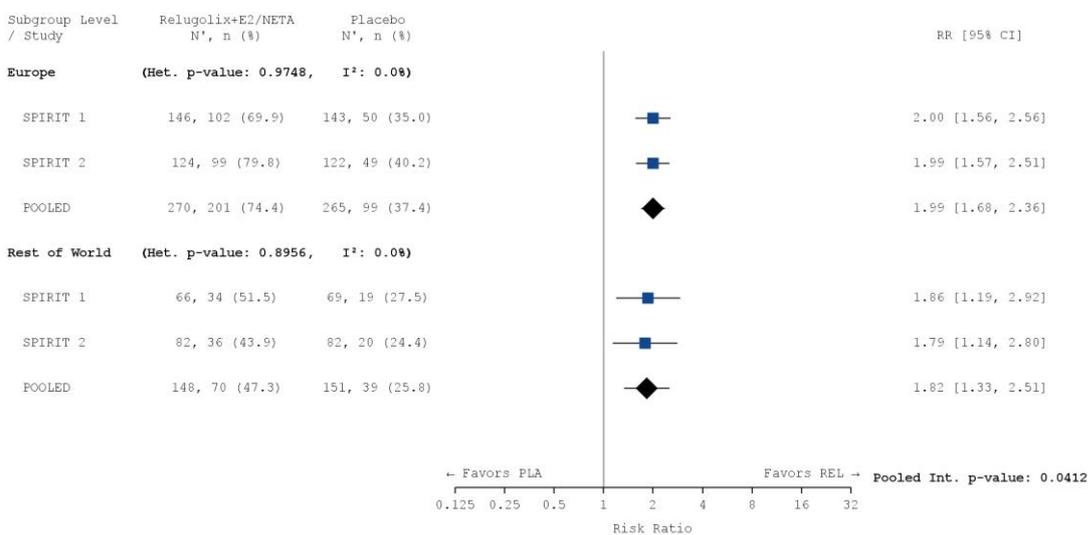
Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

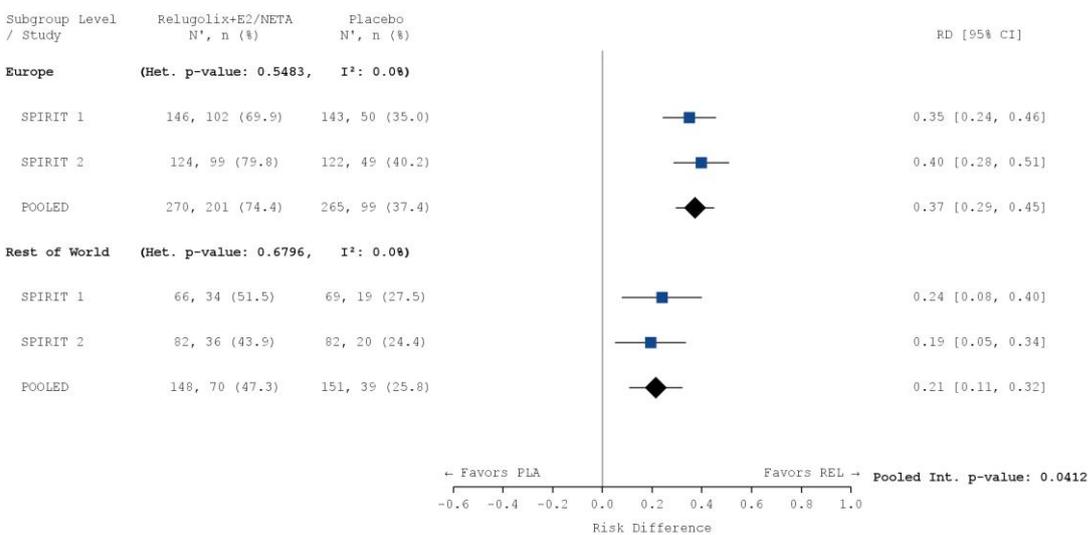
a)



b)



c)



**Abbildung 4-87: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen“ – Region II**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer *Subgroup-by-Treatment-Interaction* sowie Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) stratifiziert.

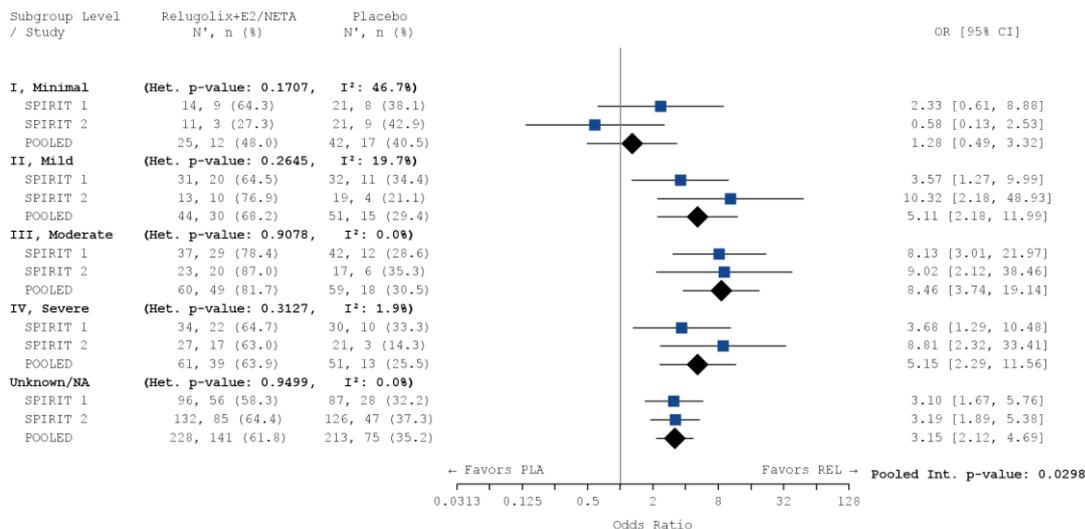
c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

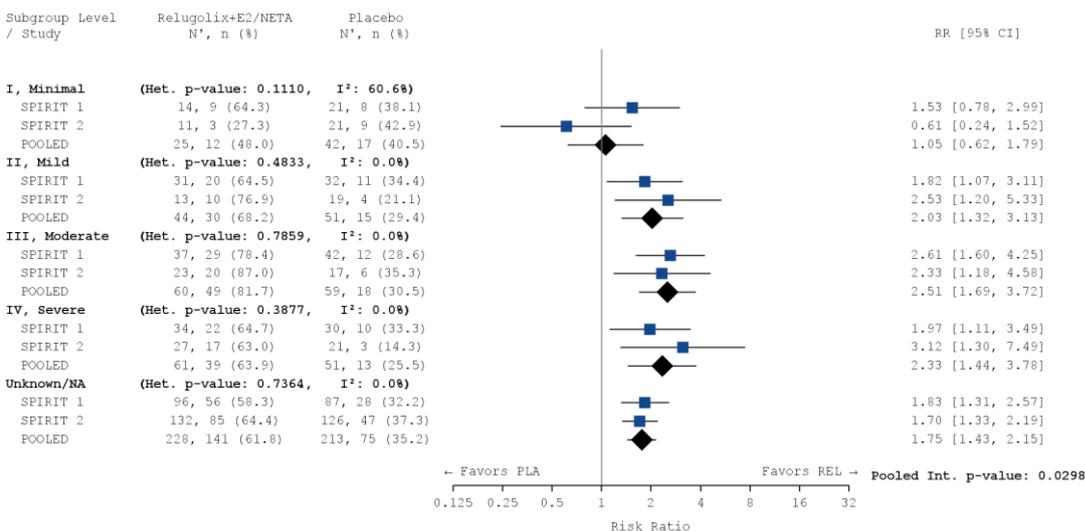
CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

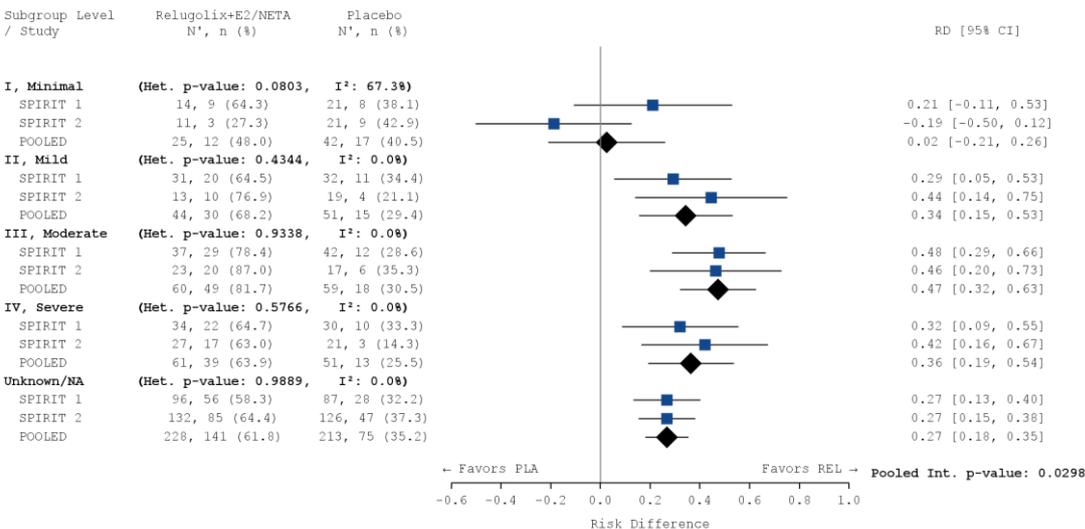
a)



b)



c)



**Abbildung 4-88: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen“ – rASRM**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer *Subgroup-by-Treatment-Interaction*, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

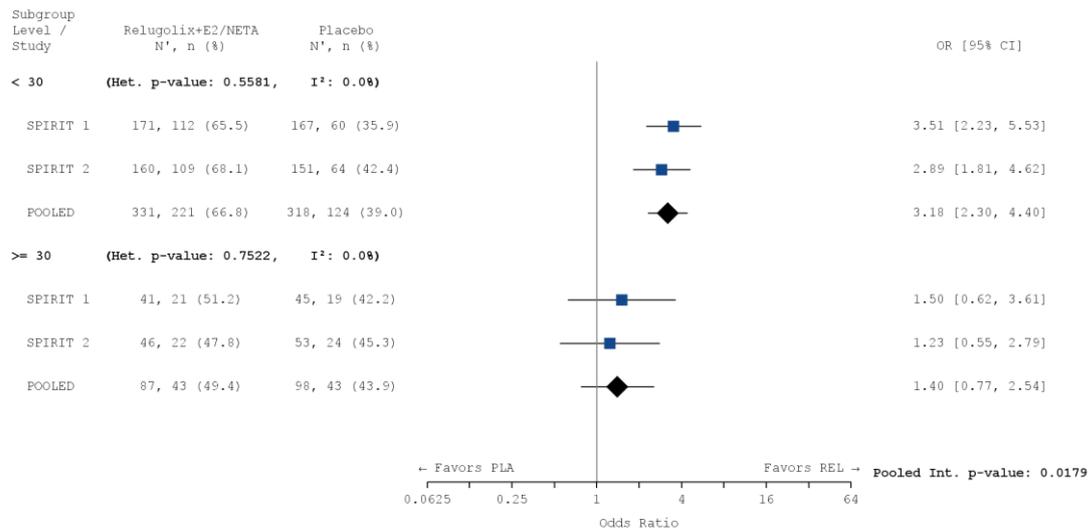
CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

**4.3.1.3.2.1.3.2 Responder-Analyse: PGIC – nicht-menstruelle Beckenschmerzen**

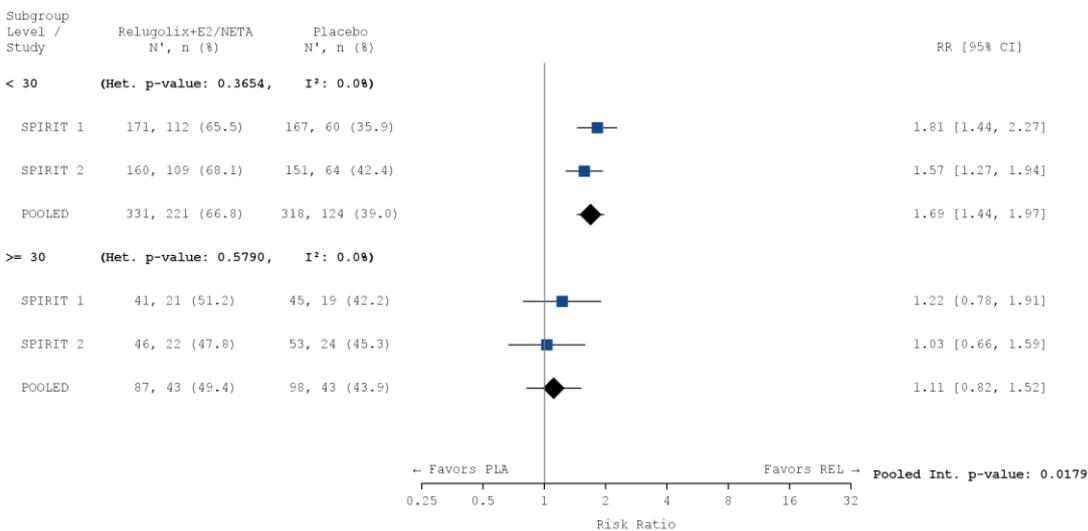
Tabelle 4-180: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – nicht-menstruelle Beckenschmerzen“

Responder-Analyse: PGIC – nicht-menstruelle Beckenschmerzen						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>BMI I</b>						
<b>&lt; 30</b>						
Relugolix+E2/NETA	331	221 (66,8)	3,179 [2,296; 4,403]	1,686 [1,444; 1,969]	0,270 [0,197; 0,343]	< 0,0001
Placebo	318	124 (39,0)				
<b>≥ 30</b>						
Relugolix+E2/NETA	87	43 (49,4)	1,399 [0,771; 2,537]	1,113 [0,815; 1,519]	0,050 [-0,094; 0,193]	0,5057
Placebo	98	43 (43,9)				
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer <i>Subgroup-by-Treatment-Interaction</i> , Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

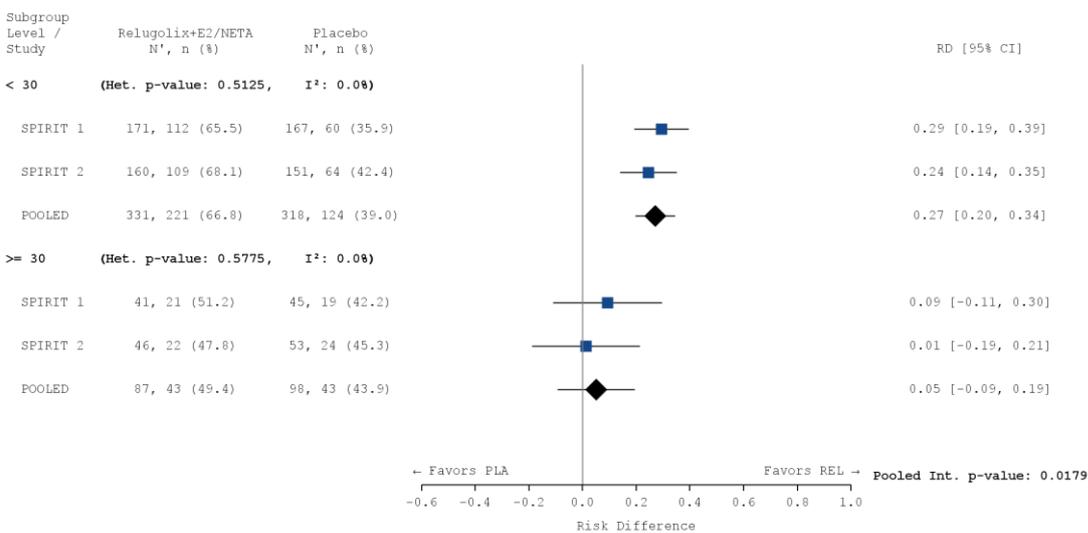
a)



b)



c)



**Abbildung 4-89: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – nicht-menstruelle Beckenschmerzen“ – BMI I**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer *Subgroup-by-Treatment-Interaction*, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

**4.3.1.3.2.1.3.3 Responder Analyse: PGIC – Dyspareunie**

Tabelle 4-181: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie“

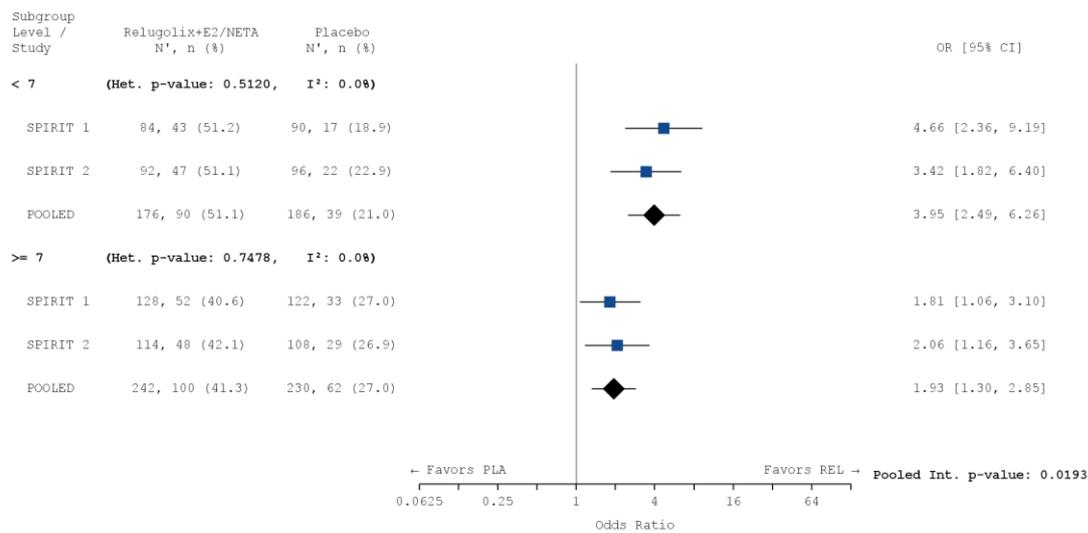
<b>Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup> [95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup> [95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup> [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>Blutungsbedingte Schmerzen (gemessen anhand der NRS) zu Baseline</b>						
<b>&lt; 7</b>						
Relugolix+E2/NETA	176	90 (51,1)	3,949 [2,492; 6,256]	2,395 [1,769; 3,242]	0,304 [0,210; 0,399]	< 0,0001
Placebo	186	39 (21,0)				
<b>≥ 7</b>						
Relugolix+E2/NETA	242	100 (41,3)	1,928 [1,304; 2,849]	1,555 [1,201; 2,015]	0,149 [0,065; 0,234]	0,0006
Placebo	230	62 (27,0)				
<b>Nicht-menstruelle Beckenschmerzen (gemessen anhand der NRS) zu Baseline</b>						
<b>&lt; 4</b>						
Relugolix+E2/NETA	85	45 (52,9)	7,136 [3,421; 14,883]	3,800 [2,246; 6,429]	0,409 [0,280; 0,537]	< 0,0001
Placebo	88	11 (12,5)				
<b>4 – 7</b>						
Relugolix+E2/NETA	210	102 (48,6)	2,574 [1,720; 3,851]	1,805 [1,400; 2,327]	0,218 [0,129; 0,307]	< 0,0001
Placebo	222	60 (27,0)				
<b>≥ 7</b>						
Relugolix+E2/NETA	123	43 (35,0)	1,365 [0,779; 2,390]	1,283 [0,877; 1,876]	0,080 [-0,040; 0,199]	0,1993
Placebo	106	30 (28,3)				
<b>Patientinnen mit mindestens einem chirurgischen Eingriff/Prozedur zur Behandlung der Endometriose</b>						
<b>Ja</b>						
Relugolix+E2/NETA	335	153 (45,7)	3,172 [2,264; 4,445]	2,153 [1,706; 2,717]	0,244 [0,176; 0,313]	< 0,0001
Placebo	350	74 (21,1)				
<b>Nein</b>						
Relugolix+E2/NETA	83	37 (44,6)	1,192 [0,617; 2,303]	1,104 [0,762; 1,598]	0,042 [-0,114; 0,198]	0,6061
Placebo	66	27 (40,9)				
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer <i>Subgroup-by-Treatment Interaction</i> , Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

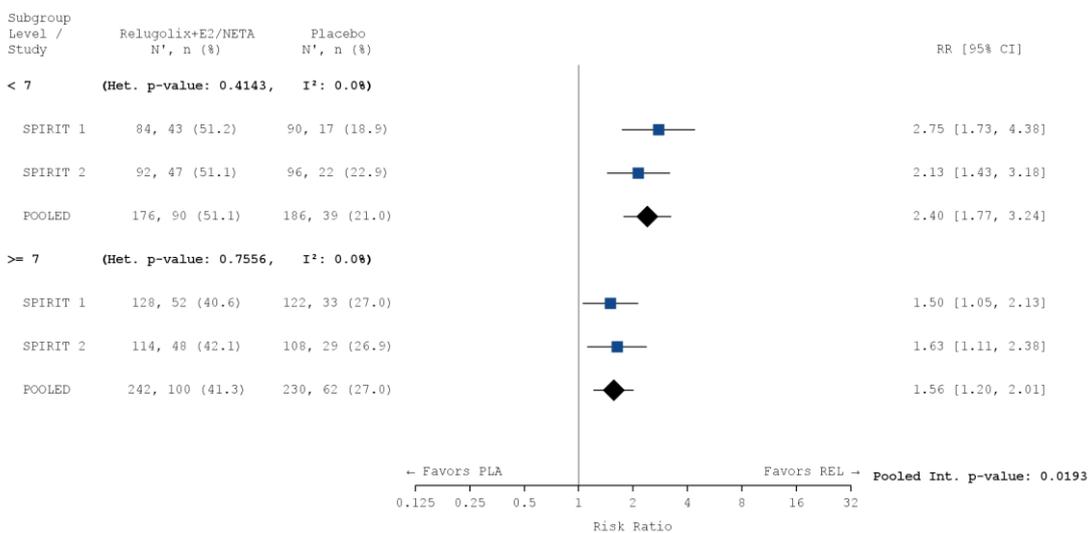
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

a)



b)



c)

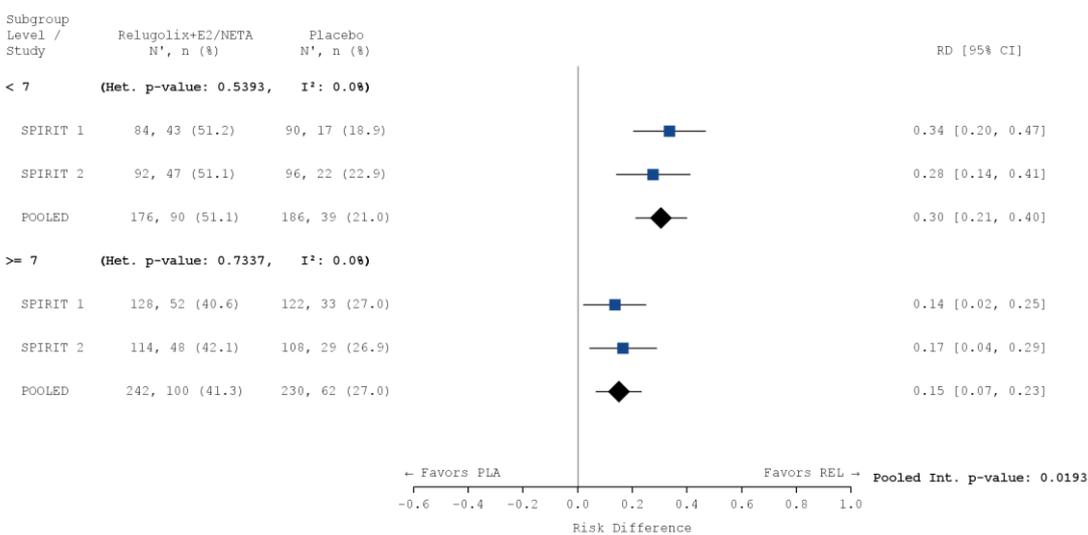


Abbildung 4-90: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie“ – Blutungsbedingte Schmerzen (gemessen anhand der NRS) zu Baseline

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer *Subgroup-by-Treatment-Interaction*, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

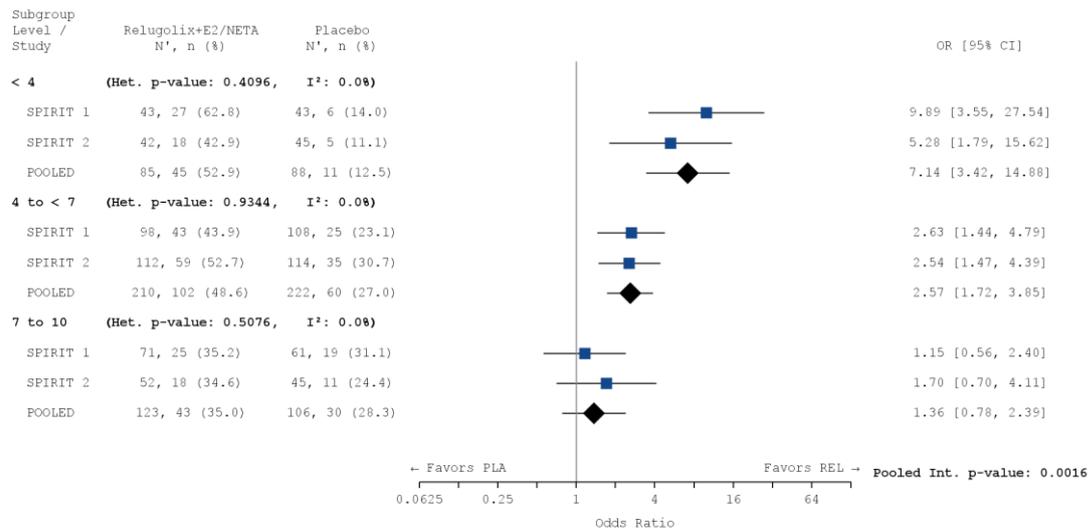
b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

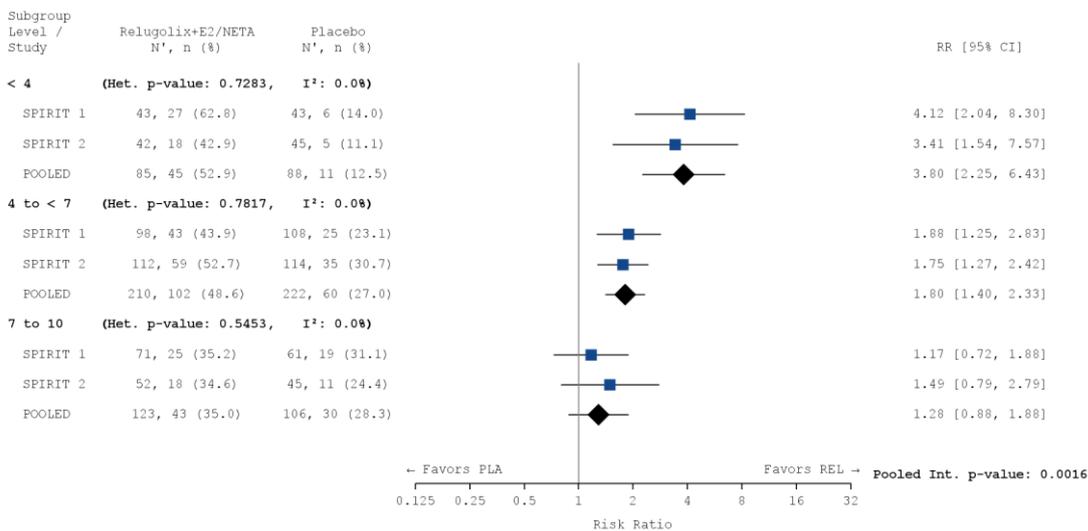
Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

a)



b)



c)

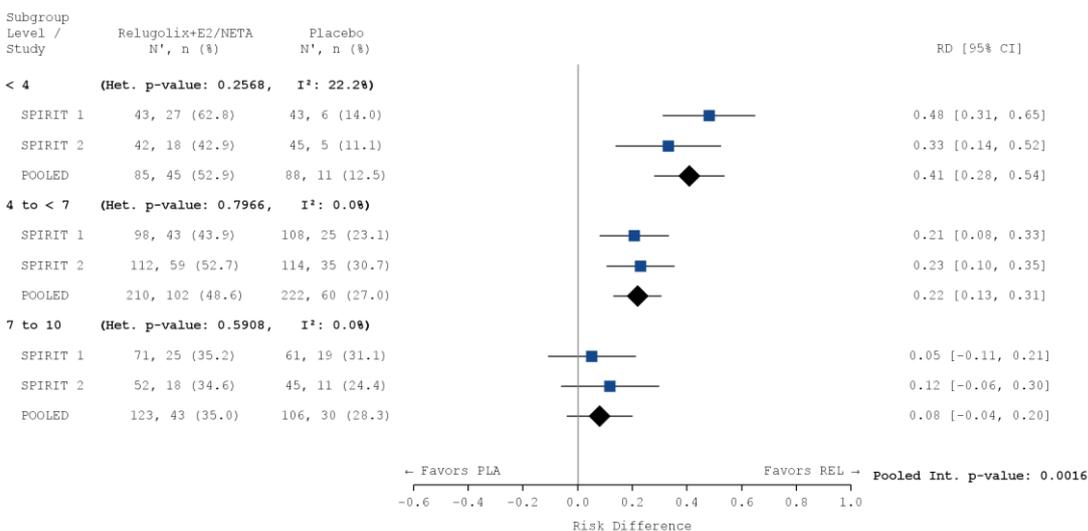


Abbildung 4-91: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie“ – Nicht-menstruelle Beckenschmerzen (gemessen anhand der NRS) zu Baseline

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer *Subgroup-by-Treatment Interaction*, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

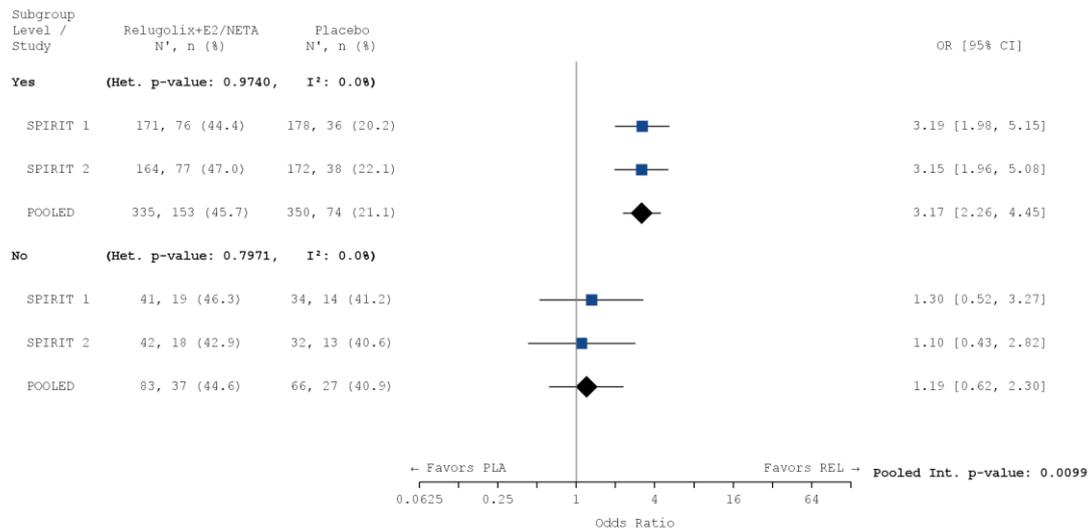
b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

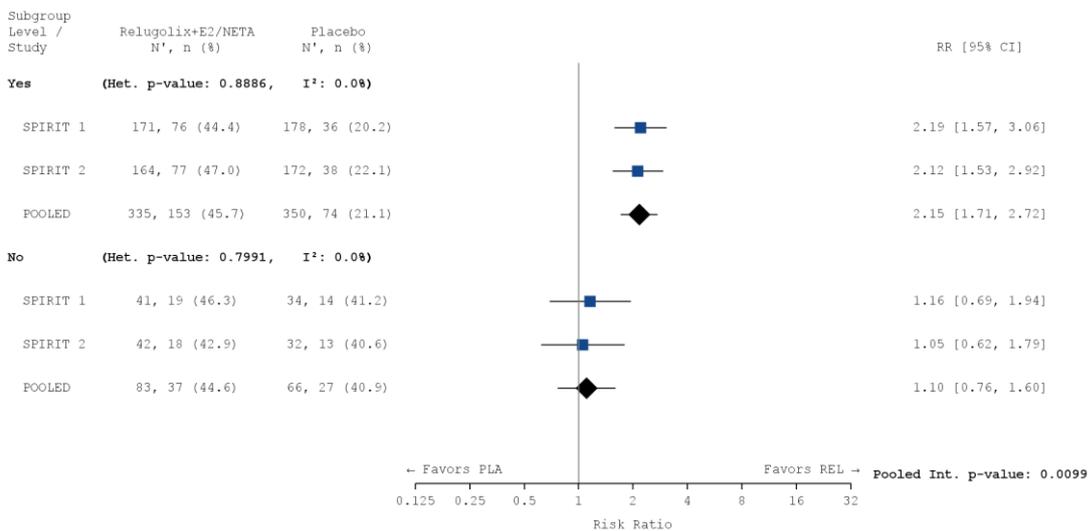
Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

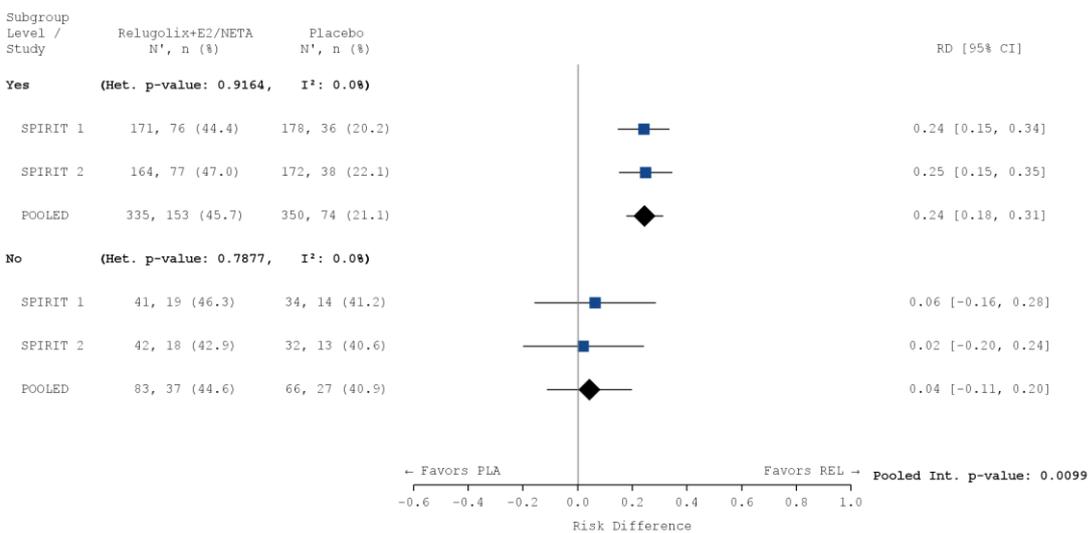
a)



b)



c)



**Abbildung 4-92: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie“ – Patientinnen mit mindestens einem chirurgischen Eingriff/Prozedur zur Behandlung der Endometriose**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer *Subgroup-by-Treatment Interaction*, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

#### 4.3.1.3.2.1.4 B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Endometriose-bedingte Schmerzen

##### 4.3.1.3.2.1.4.1 B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen

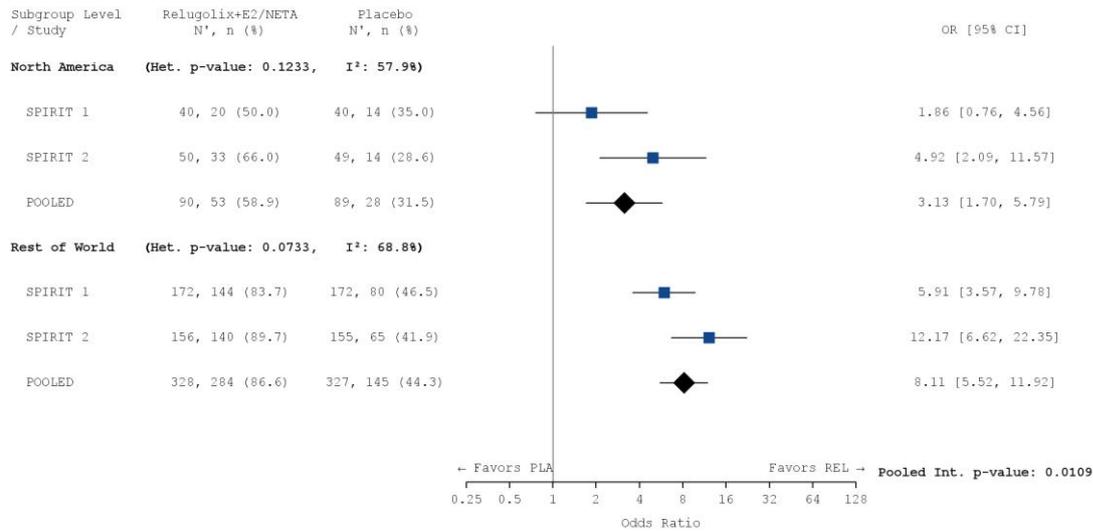
#### a. Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen

Tabelle 4-182: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen“

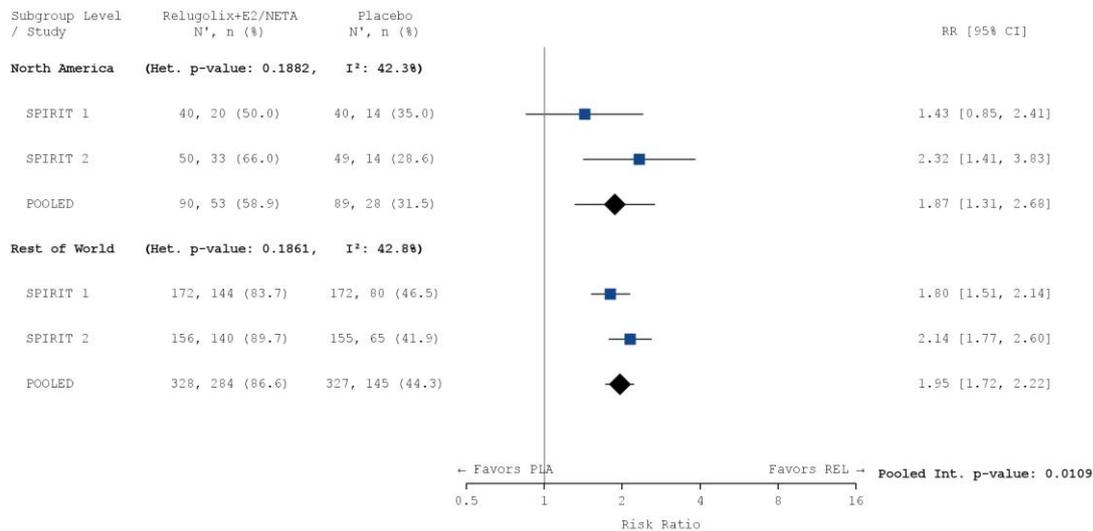
Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Region I</b>						
<i>Nordamerika</i>						
Relugolix+E2/NETA	90	53 (58,9)	3,133 [1,695; 5,789]	1,872 [1,307; 2,683]	0,272 [0,131; 0,414]	0,0003
Placebo	89	28 (31,5)				
<i>Rest der Welt</i>						
Relugolix+E2/NETA	328	284 (86,6)	8,109 [5,516; 11,922]	1,953 [1,717; 2,222]	0,423 [0,357; 0,488]	< 0,0001
Placebo	327	145 (44,3)				
<b>Blutungsbedingte Schmerzen (gemessen anhand der NRS) zu Baseline</b>						
<b>&lt; 7</b>						
Relugolix+E2/NETA	176	147 (83,5)	9,432 [5,700; 15,605]	2,316 [1,902; 2,821]	0,478 [0,393; 0,564]	< 0,0001
Placebo	186	67 (36,0)				
<b>≥ 7</b>						
Relugolix+E2/NETA	242	190 (78,5)	4,599 [3,039; 6,959]	1,686 [1,447; 1,965]	0,319 [0,237; 0,402]	< 0,0001
Placebo	230	106 (46,1)				
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer <i>Subgroup-by-Treatment Interaction</i> , Wert zu Baseline, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet. Für die Berechnung der Subgruppenanalysen zur Region wurde nicht nach geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet. Für die Berechnung der Subgruppenanalysen zur Region wurde nicht nach geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet. Für die Berechnung der Subgruppenanalysen zur Region wurde nicht nach geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet. Für die Berechnung der Subgruppenanalysen zur Region wurde nicht nach geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie;  
%: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

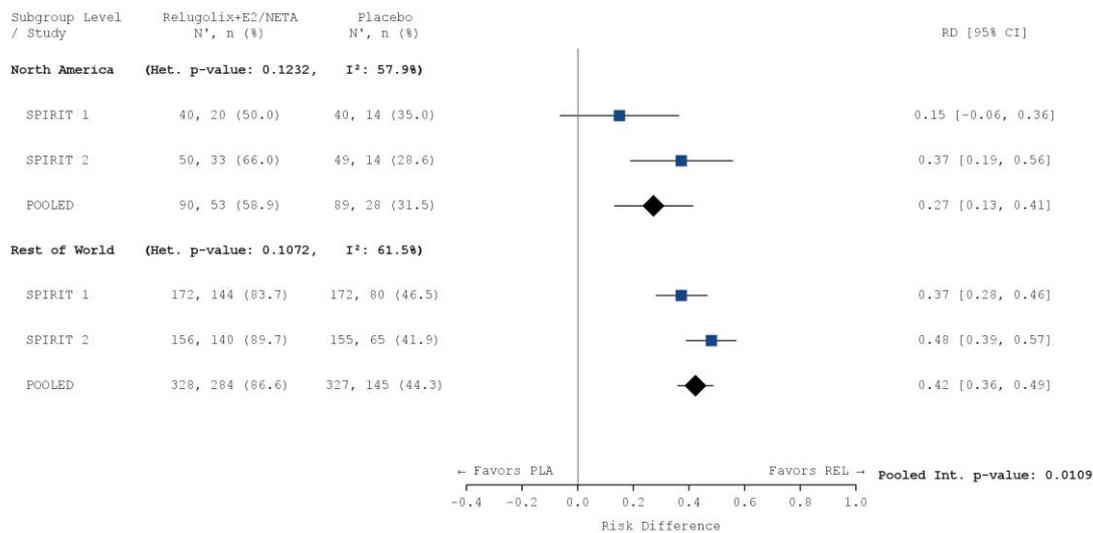
a)



b)



c)



**Abbildung 4-93: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Beckenschmerzen“ – Region I**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer *Subgroup-by-Treatment Interaction* sowie Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre).

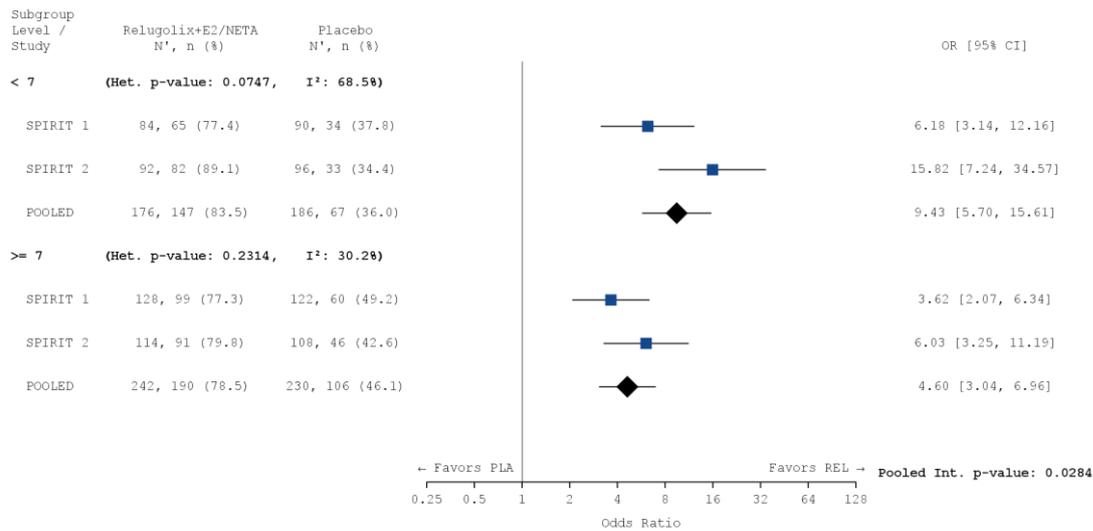
b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) stratifiziert.

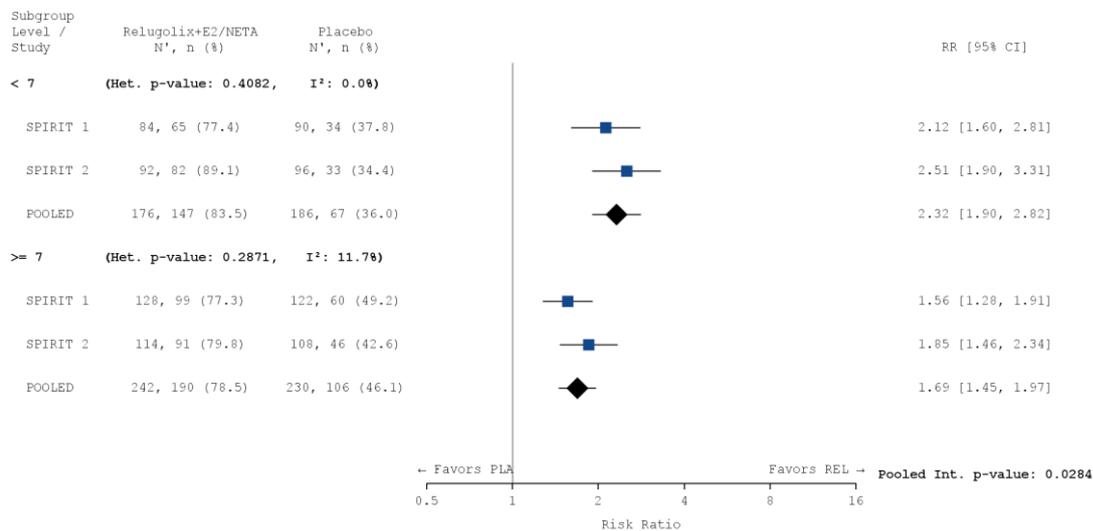
Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

a)



b)



c)

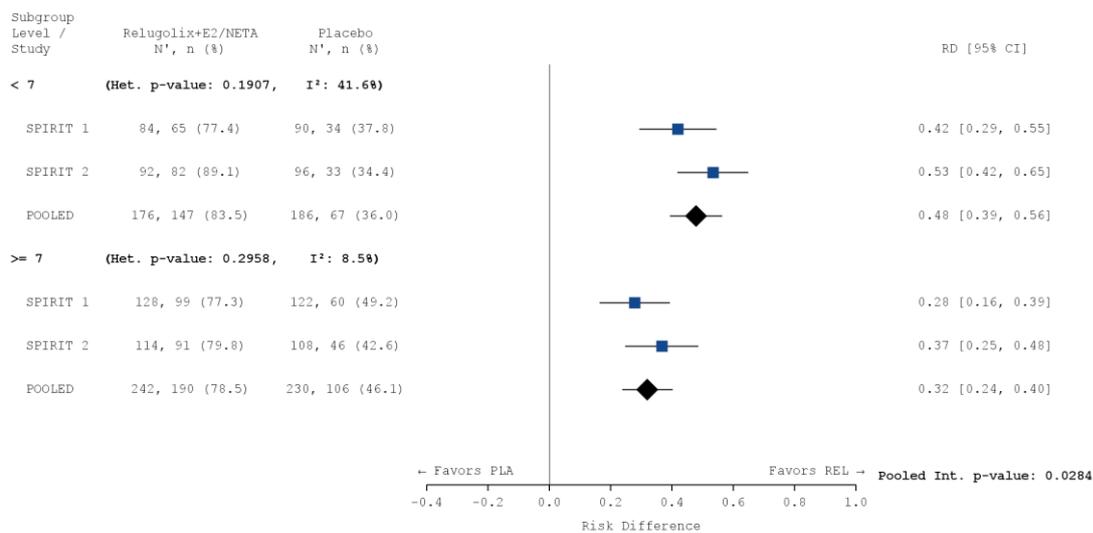


Abbildung 4-94: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Beckenschmerzen“ – Blutungsbedingte Schmerzen (gemessen anhand der NRS) zu Baseline

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer *Subgroup-by-Treatment Interaction*, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

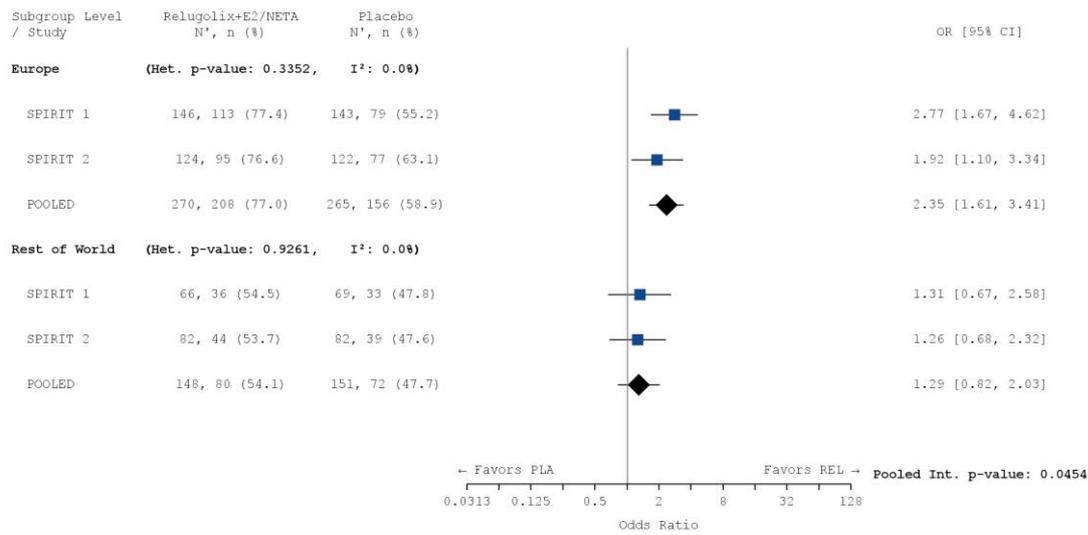
#### 4.3.1.3.2.1.4.2 B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen

##### a. Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen

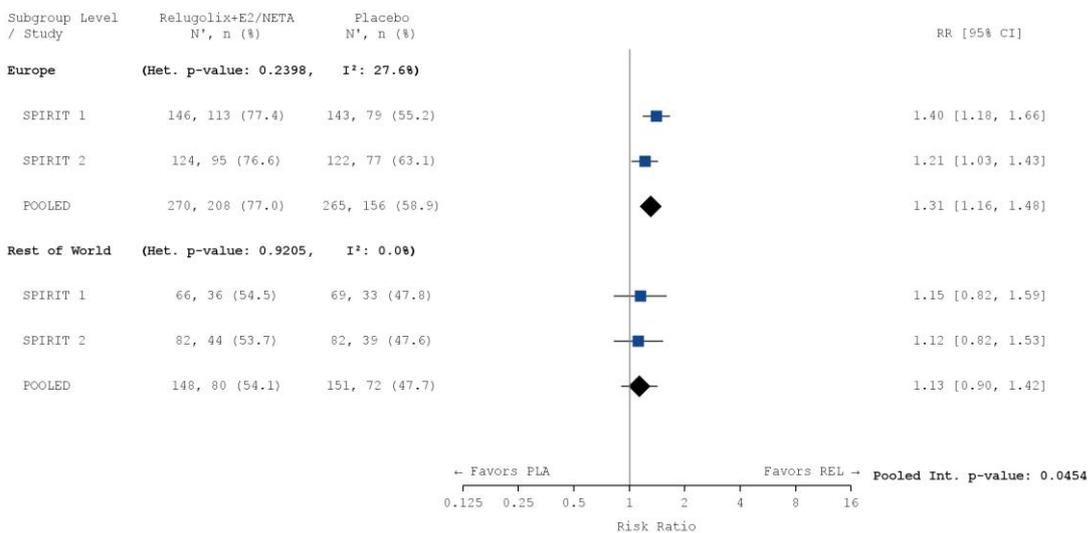
Tabelle 4-183: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen“

Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Region II</b>						
<i>Europa</i>						
Relugolix+E2/NETA	270	208 (77,0)	2,346 [1,613; 3,412]	1,309 [1,161; 1,475]	0,182 [0,104; 0,259]	< 0,0001
Placebo	265	156 (58,9)				
<i>Rest der Welt [inklusive Nordamerika]</i>						
Relugolix+E2/NETA	148	80 (54,1)	1,286 [0,816; 2,026]	1,131 [0,902; 1,418]	0,062 [-0,051; 0,176]	0,2842
Placebo	151	72 (47,7)				
<b>Patientinnen mit vorheriger medikamentöser Therapie zur Behandlung der Endometriose</b>						
<i>Ja</i>						
Relugolix+E2/NETA	289	193 (66,8)	1,537 [1,093; 2,160]	1,165 [1,027; 1,323]	0,095 [0,017; 0,173]	0,0173
Placebo	296	170 (57,4)				
<i>Nein</i>						
Relugolix+E2/NETA	129	95 (73,6)	2,919 [1,702; 5,004]	1,521 [1,228; 1,884]	0,251 [0,134; 0,367]	< 0,0001
Placebo	120	58 (48,3)				
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer <i>Subgroup-by-Treatment Interaction</i> , Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet. Für die Berechnung der Subgruppenanalysen zur Region wurde nicht nach geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet. Für die Berechnung der Subgruppenanalysen zur Region wurde nicht nach geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet. Für die Berechnung der Subgruppenanalysen zur Region wurde nicht nach geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet. Für die Berechnung der Subgruppenanalysen zur Region wurde nicht nach geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

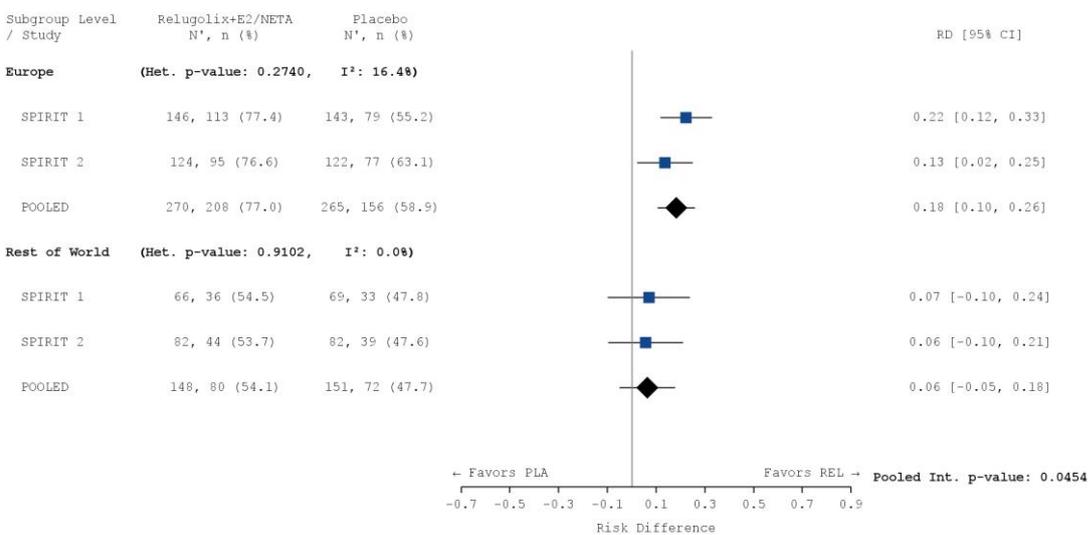
a)



b)



c)



**Abbildung 4-95: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen“ – Region II**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer *Subgroup-by-Treatment Interaction* sowie Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre).

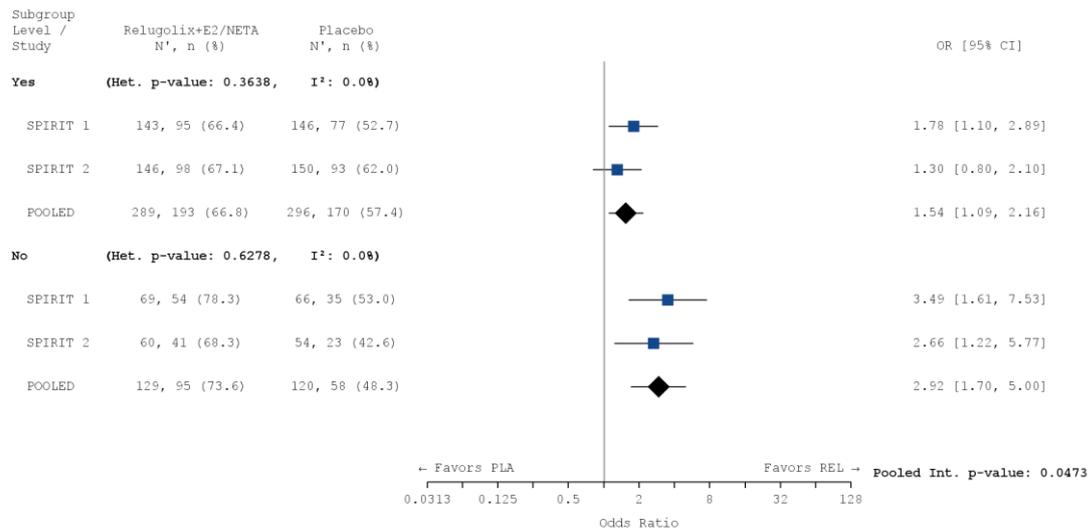
b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) stratifiziert.

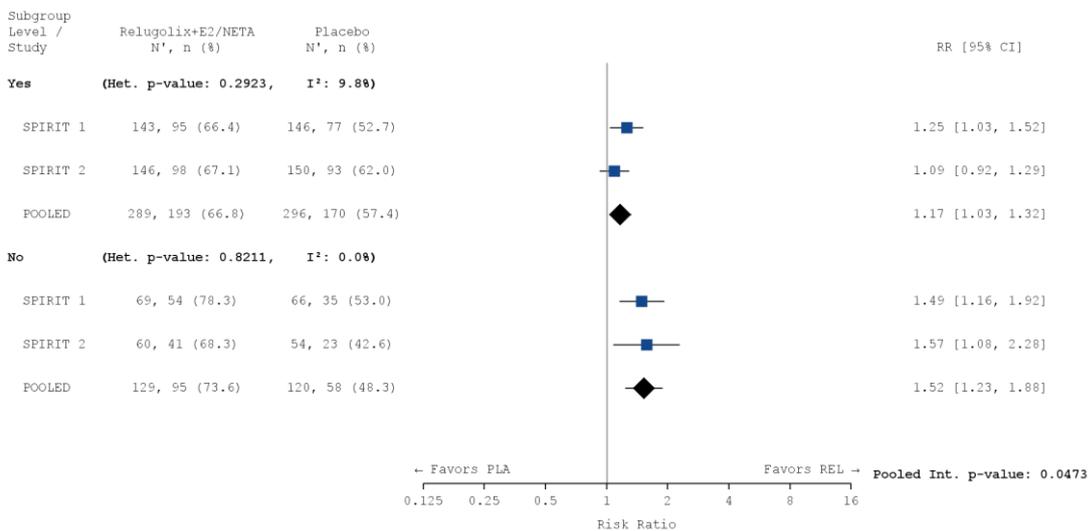
Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

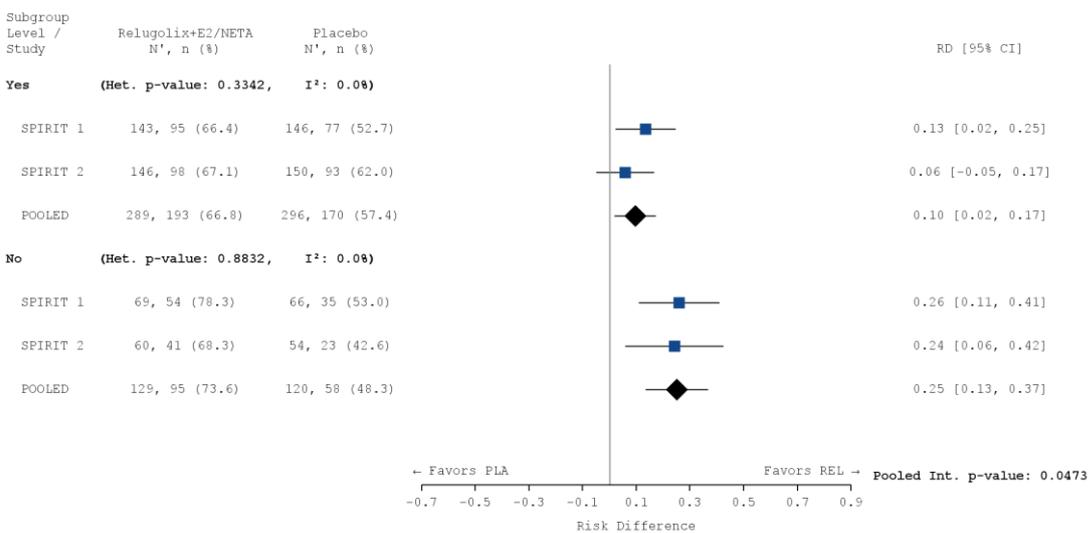
a)



b)



c)



**Abbildung 4-96: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen“ – Patientinnen mit vorheriger medikamentöser Therapie zur Behandlung der Endometriose**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer *Subgroup-by-Treatment Interaction*, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

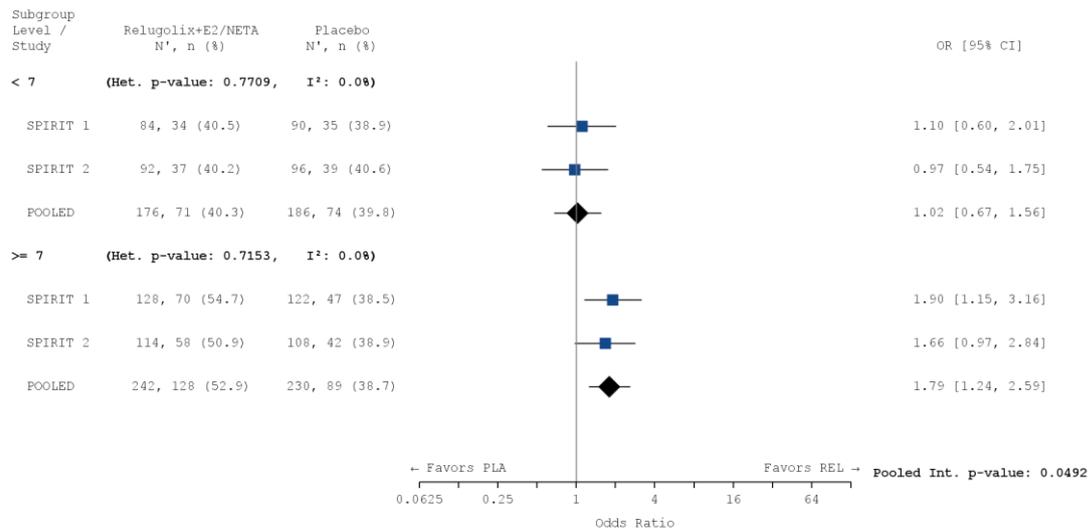
CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

**4.3.1.3.2.1.4.3 B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie****a. Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie**

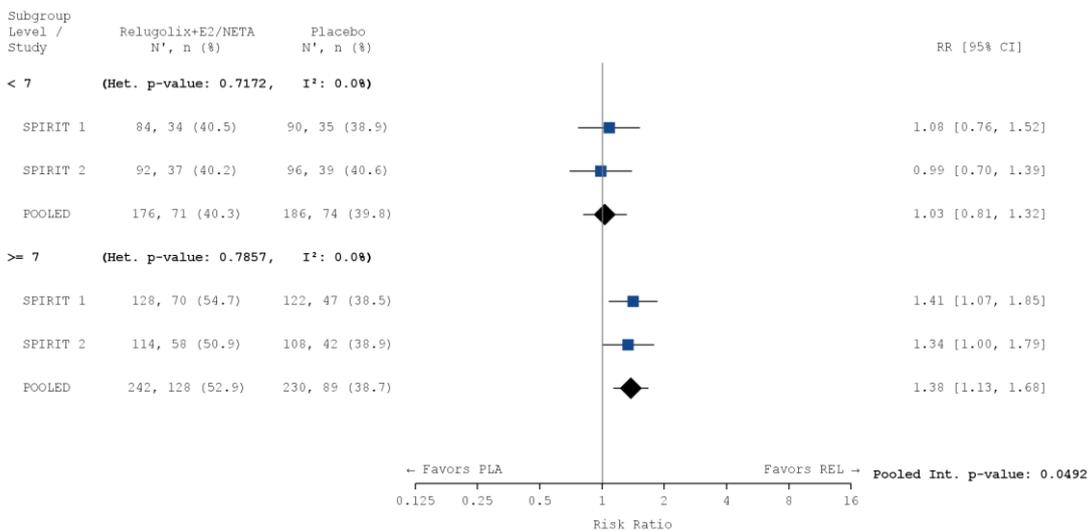
Tabelle 4-184: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&amp;B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie“

<b>B&amp;B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch die Dyspareunie</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR<sup>1</sup></b> <b>[95 % KI]</b>	<b>RR<sup>2</sup></b> <b>[95 % KI]</b>	<b>RD<sup>3</sup></b> <b>[95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>4</sup></b>
<b>Blutungsbedingte Schmerzen (gemessen anhand der NRS) zu Baseline</b>						
<b>&lt; 7</b>						
Relugolix+E2/NETA	176	71 (40,3)	1,023	1,030	0,012	0,8160
Placebo	186	74 (39,8)	[0,672; 1,557]	[0,806; 1,315]	[-0,089; 0,113]	
<b>≥ 7</b>						
Relugolix+E2/NETA	242	128 (52,9)	1,791	1,376	0,147	0,0015
Placebo	230	89 (38,7)	[1,239; 2,590]	[1,127; 1,678]	[0,057; 0,236]	
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer <i>Subgroup-by-Treatment Interaction</i> , Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

a)



b)



c)

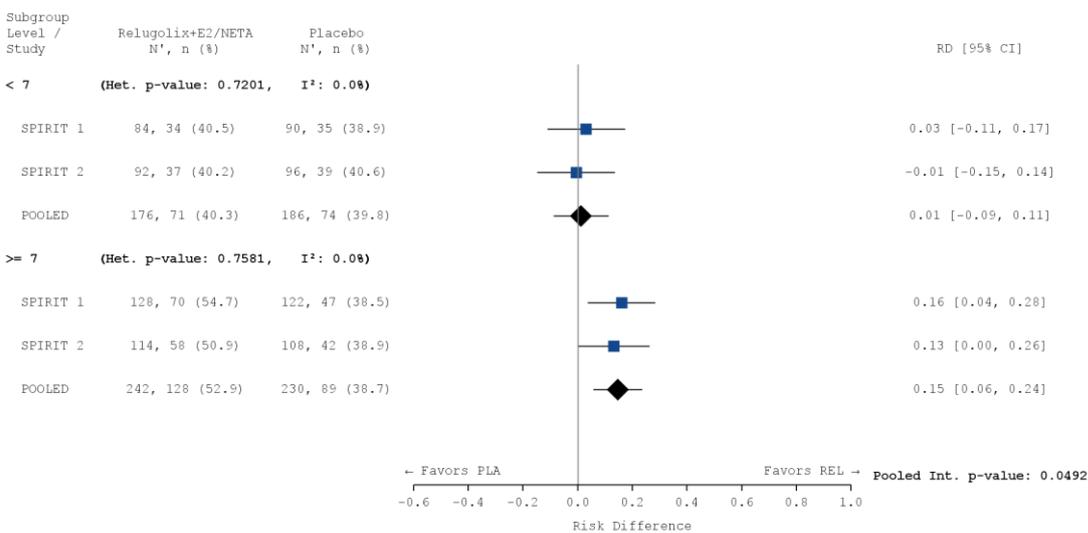


Abbildung 4-97: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie“ – Blutungsbedingte Schmerzen (gemessen anhand der NRS) zu Baseline

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer *Subgroup-by-Treatment Interaction*, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

#### 4.3.1.3.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

##### 4.3.1.3.2.2.1 Endometriosis-Health-Profile-30-(EHP-30-)Fragebogens

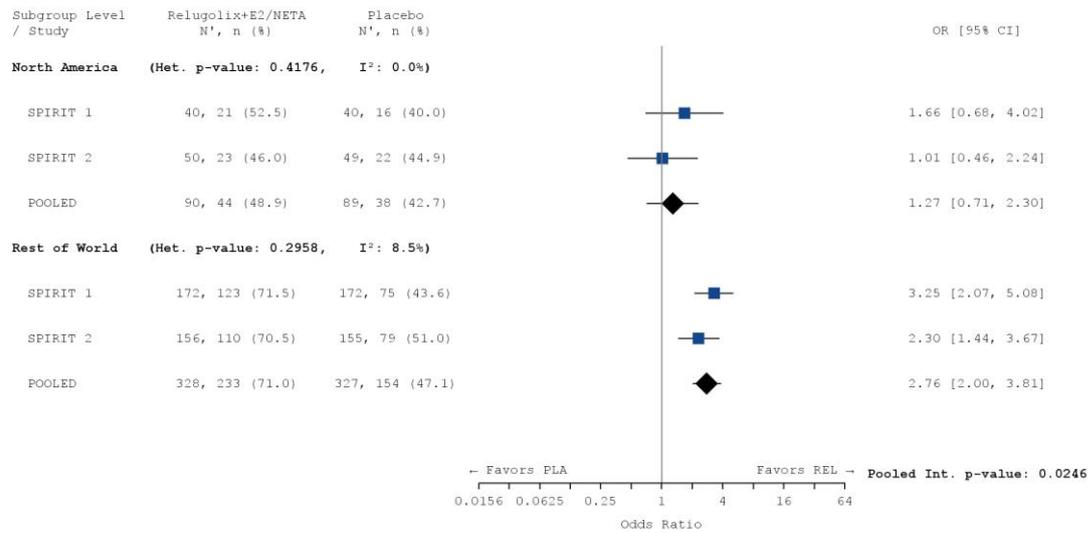
##### 4.3.1.3.2.2.1.1 EHP-30-Fragebogen: Domäne „Selbstbestimmung“

##### a. Domäne „Selbstbestimmung“: Responder-Analyse

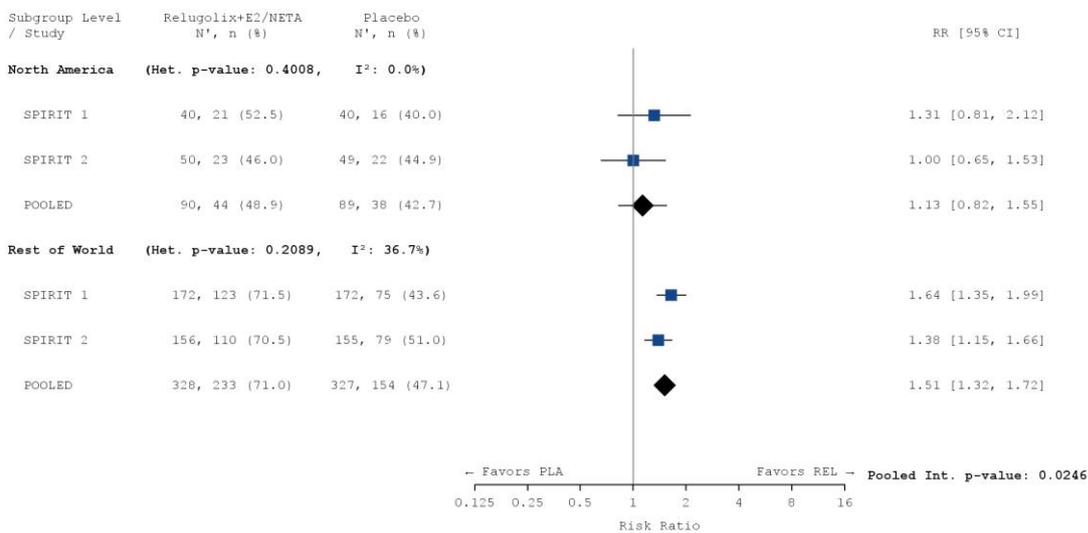
Tabelle 4-185: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Domäne „Selbstbestimmung“: Responder-Analyse“

Domäne „Selbstbestimmung“: Responder-Analyse						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Region I</b>						
<i>Nordamerika</i>						
Relugolix+E2/NETA	90	44 (48,9)	1,273 [0,706; 2,297]	1,128 [0,820; 1,552]	0,055 [-0,091; 0,201]	0,4632
Placebo	89	38 (42,7)				
<i>Rest der Welt</i>						
Relugolix+E2/NETA	328	233 (71,0)	2,760 [1,998; 3,812]	1,507 [1,318; 1,723]	0,239 [0,166; 0,312]	< 0,0001
Placebo	327	154 (47,1)				
<b>Region II</b>						
<i>Europa</i>						
Relugolix+E2/NETA	270	197 (73,0)	2,938 [2,047; 4,216]	1,522 [1,317; 1,760]	0,250 [0,170; 0,330]	< 0,0001
Placebo	265	127 (47,9)				
<i>Rest der Welt [inklusive Nordamerika]</i>						
Relugolix+E2/NETA	148	80 (54,1)	1,550 [0,981; 2,447]	1,242 [0,981; 1,573]	0,105 [-0,008; 0,218]	0,0711
Placebo	151	65 (43,0)				
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer <i>Subgroup-by-Treatment Interaction</i> sowie Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

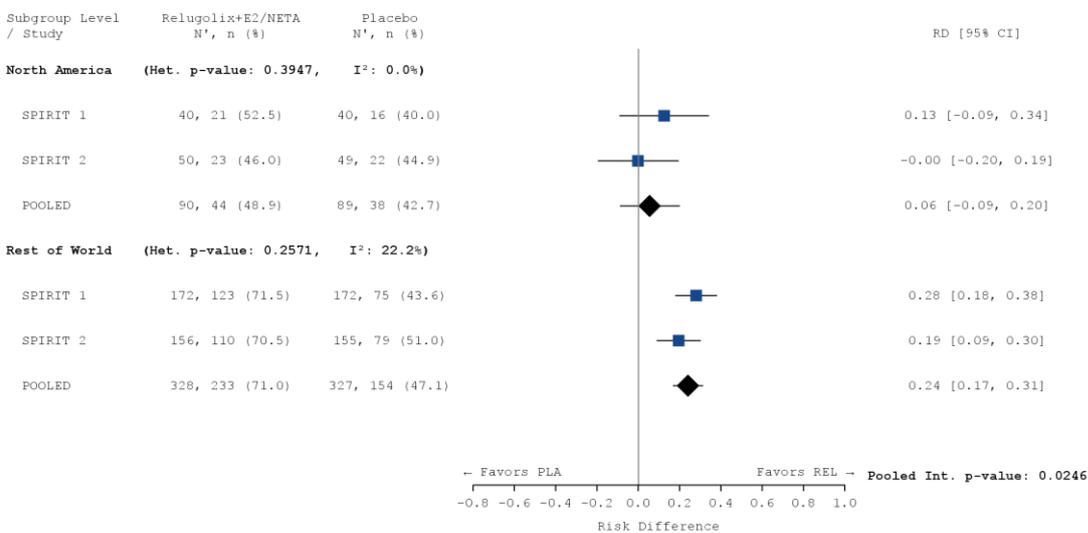
a)



b)



c)



**Abbildung 4-98: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Domäne „Selbstbestimmung“:  
Responder-Analyse“ – Region I**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer *Subgroup-by-Treatment Interaction* sowie Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre).

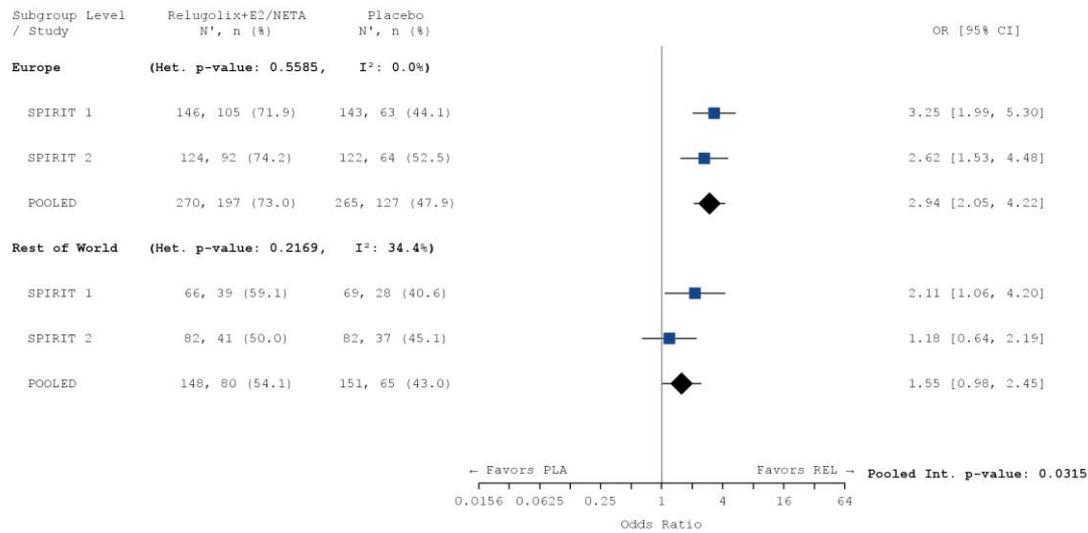
b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) stratifiziert.

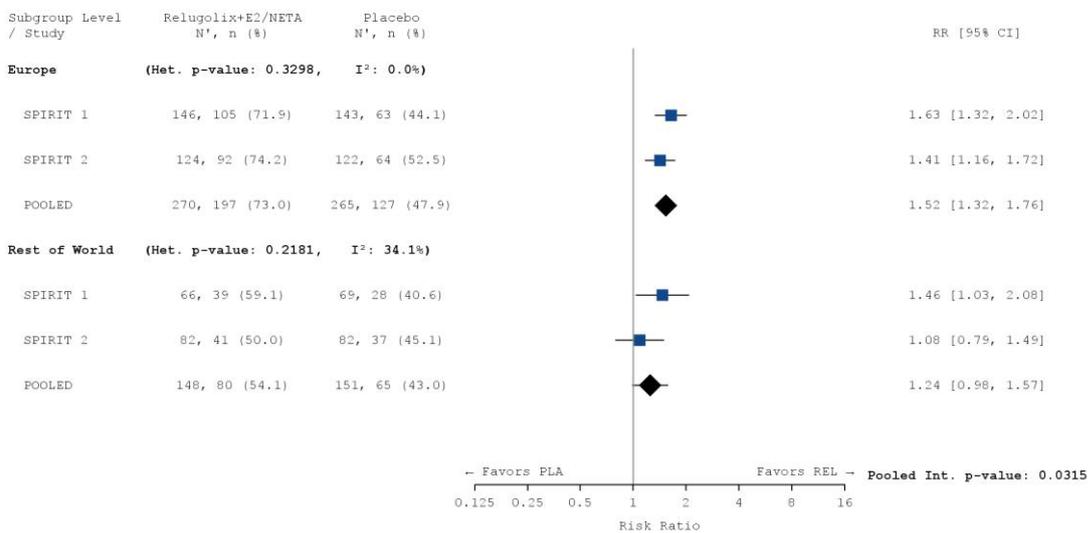
Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

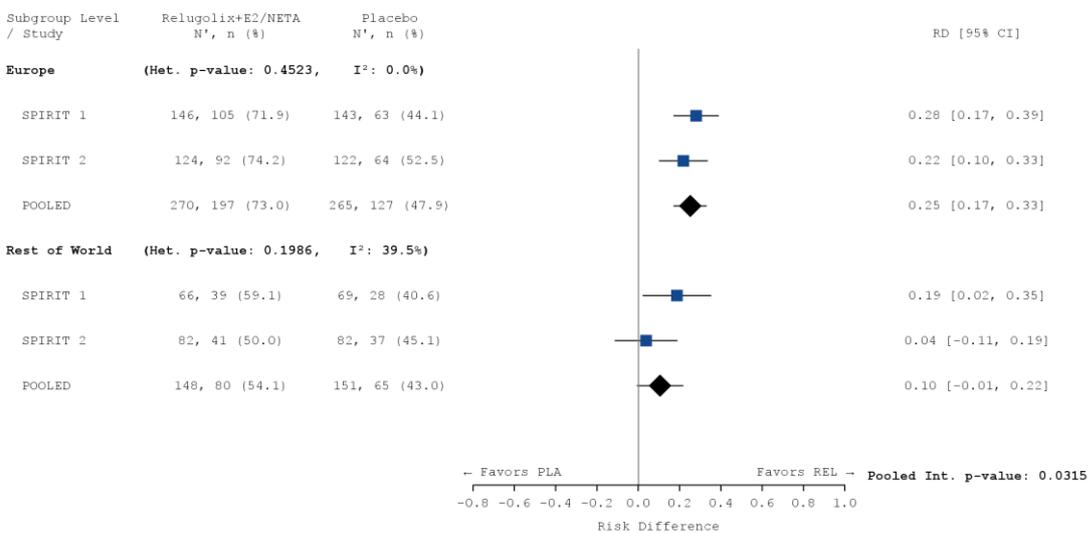
a)



b)



c)



**Abbildung 4-99: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Domäne „Selbstbestimmung“:  
Responder-Analyse“ – Region II**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer *Subgroup-by-Treatment Interaction* sowie Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie und Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

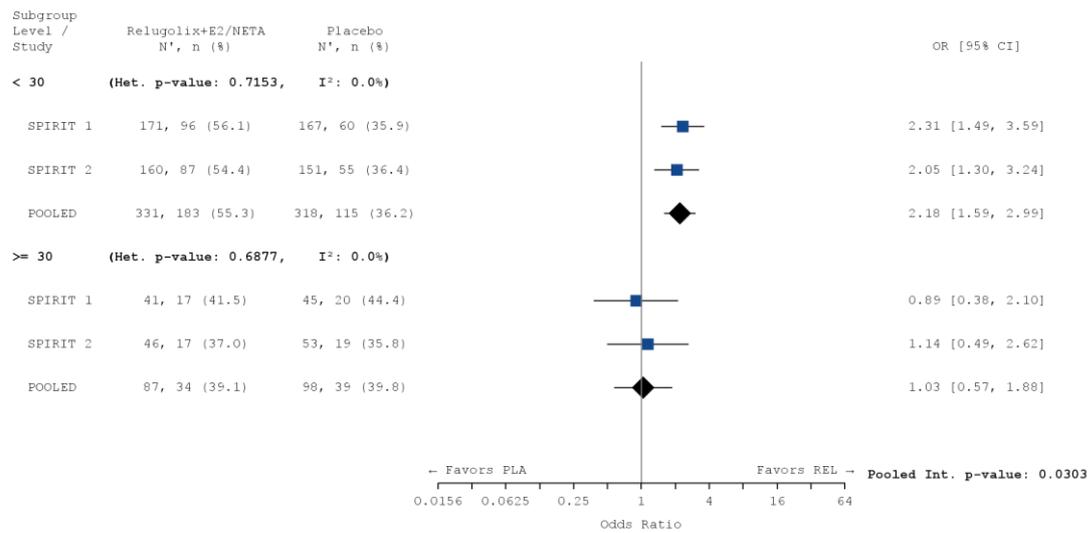
## 4.3.1.3.2.2.1.2 EHP-30-Fragebogen: Domäne „emotionales Wohlbefinden“

## a. Domäne „emotionales Wohlbefinden“: Responder-Analyse

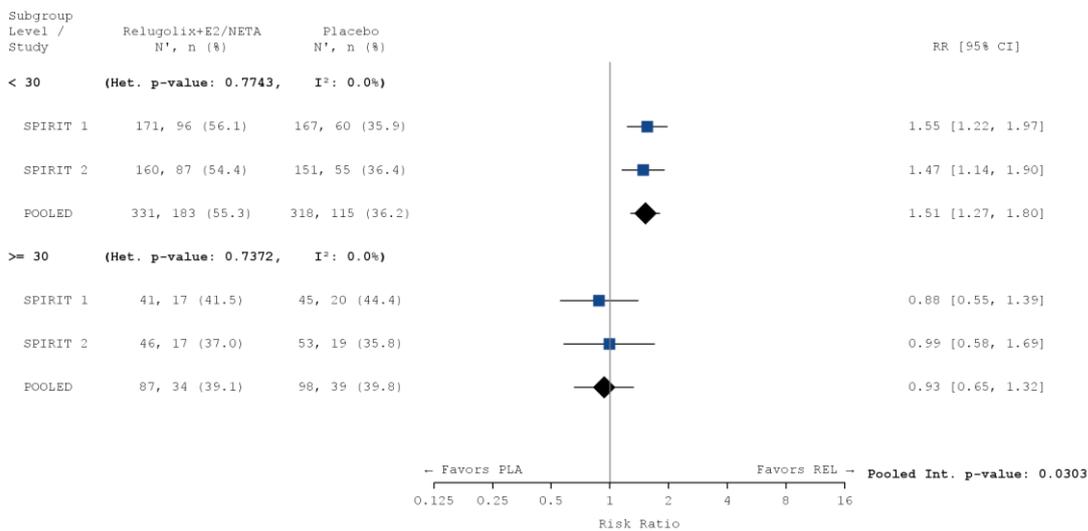
Tabelle 4-186: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Domäne „emotionales Wohlbefinden“: Responder-Analyse“

Domäne „emotionales Wohlbefinden“: Responder-Analyse						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>BMI I (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
<b>&lt; 30</b>						
Relugolix+E2/NETA	331	183 (55,3)	2,180 [1,588; 2,992]	1,512 [1,270; 1,800]	0,186 [0,111; 0,261]	< 0,0001
Placebo	318	115 (36,2)				
<b>≥ 30</b>						
Relugolix+E2/NETA	87	34 (39,1)	1,034 [0,570; 1,875]	0,928 [0,652; 1,321]	-0,030 [-0,168; 0,109]	0,6783
Placebo	98	39 (39,8)				
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer <i>Subgroup-by-Treatment Interaction</i> , Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

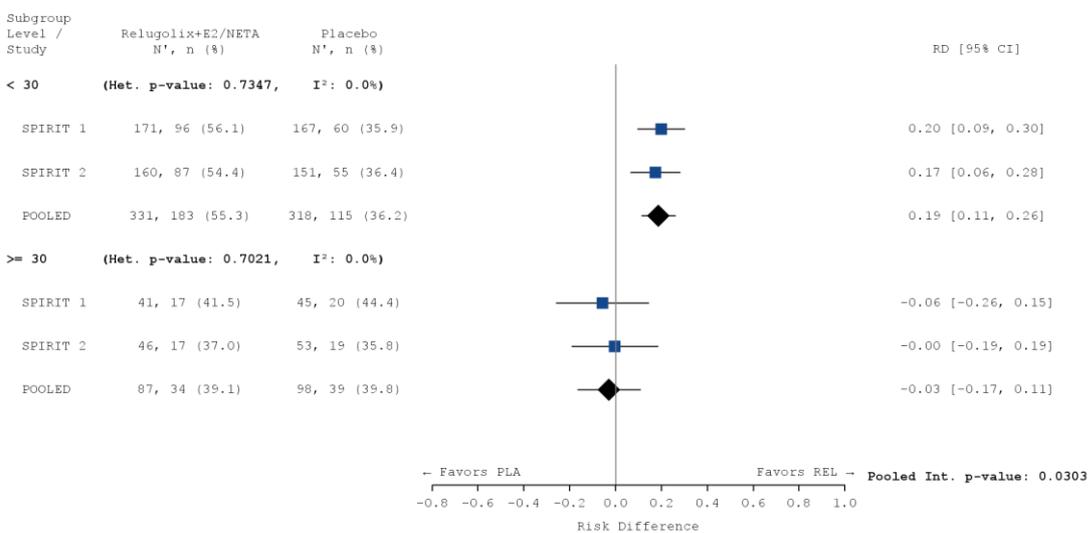
a)



b)



c)



**Abbildung 4-100: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Domäne „emotionales Wohlbefinden“: Responder-Analyse“ – BMI I**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer *Subgroup-by-Treatment Interaction*, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

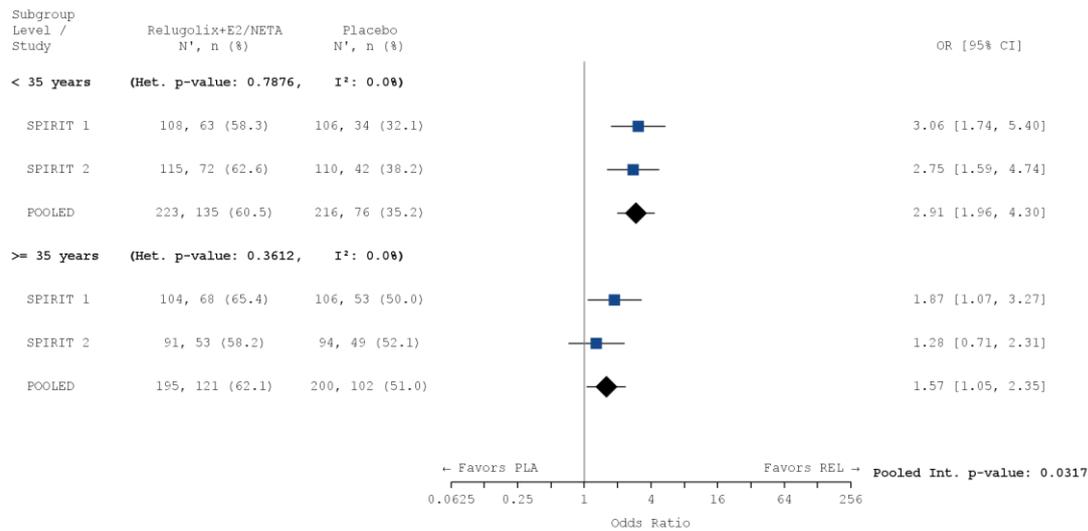
CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

**4.3.1.3.2.2.1.3 EHP-30-Fragebogen: Gesamtbewertung****a. Gesamtbewertung: Responder-Analyse**

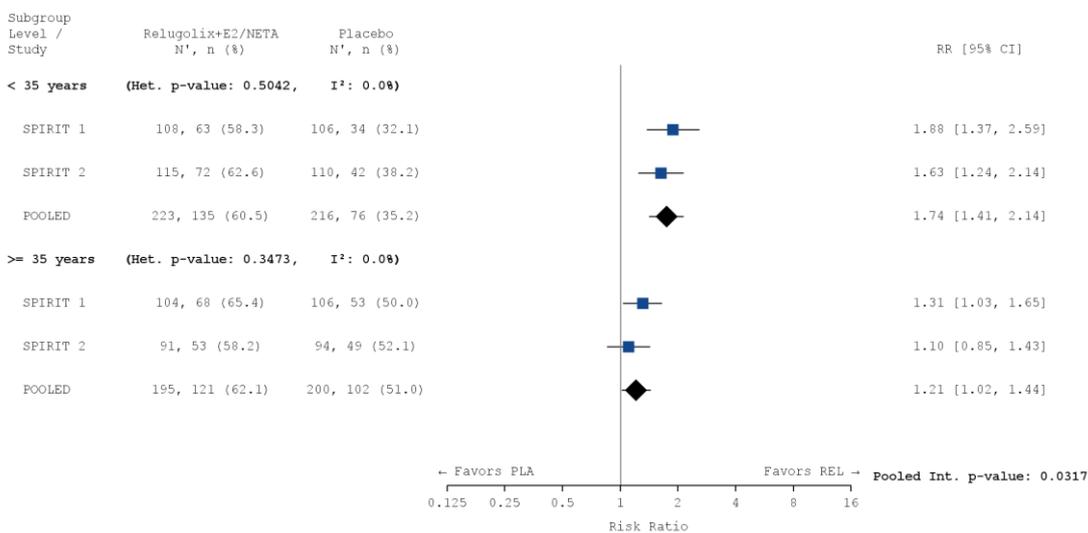
Tabelle 4-187: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesamtbewertung: Responder-Analyse“

Gesamtbewertung: Responder-Analyse						
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Alter I</b>						
<b>&lt; 35 Jahre</b>						
Relugolix+E2/NETA	223	135 (60,5)	2,906	1,740	0,259	< 0,0001
Placebo	216	76 (35,2)	[1,963; 4,301]	[1,414; 2,142]	[0,170; 0,348]	
<b>≥ 35 Jahre</b>						
Relugolix+E2/NETA	195	121 (62,1)	1,569	1,208	0,107	0,0329
Placebo	200	102 (51,0)	[1,048; 2,350]	[1,016; 1,438]	[0,010; 0,204]	
Patientinnen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.						
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer <i>Subgroup-by-Treatment Interaction</i> , Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), berechnet.						
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.						
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

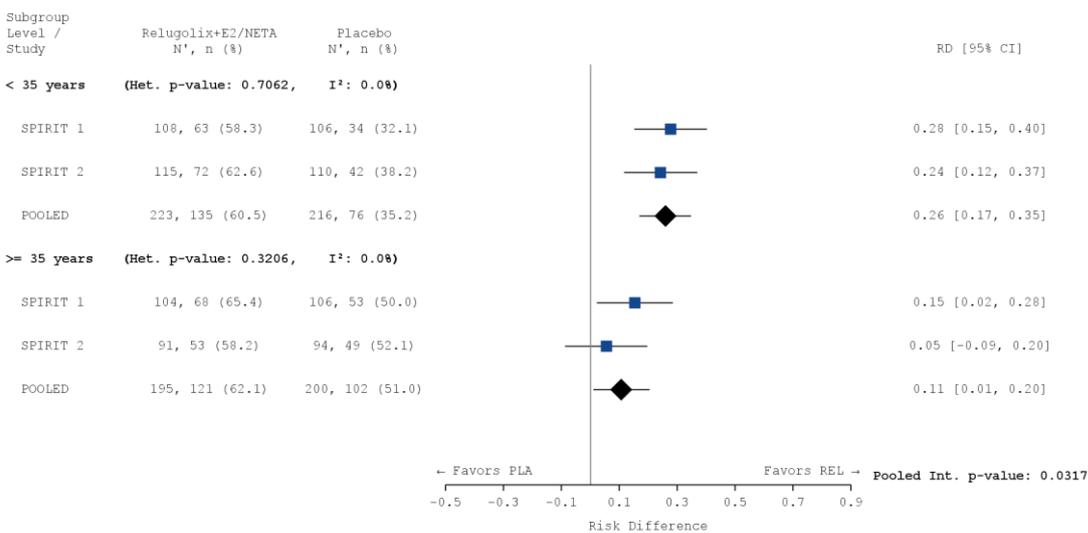
a)



b)



c)



### Abbildung 4-101: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesamtbewertung: Responder-Analyse“ – Alter I

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe, einer *Subgroup-by-Treatment Interaction*, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt).

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

### 4.3.1.3.2.3 Sicherheit

#### 4.3.1.3.2.3.1 Unerwünschte Ereignisse (UE)

##### 4.3.1.3.2.3.1.1 UE auf Ebene der SOC und PT

#### a. SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Tabelle 4-188: Subgruppenanalyse für das SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“</b>						
<b>Region II</b>						
<b>Europa</b>						
Relugolix+E2/NETA	270	40 (14,8)	2,256 [1,269; 4,011]	2,067 [1,230; 3,473]	0,076 [0,024; 0,129]	0,0048
Placebo	265	19 (7,2)				
<b>Rest der Welt [inklusive Nordamerika]</b>						
Relugolix+E2/NETA	148	19 (12,8)	0,909 [0,466; 1,771]	0,920 [0,517; 1,638]	-0,011 [-0,088; 0,066]	0,7774
Placebo	151	21 (13,9)				

<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und *Subgroup-by-Treatment Interaction*, berechnet.

<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet.

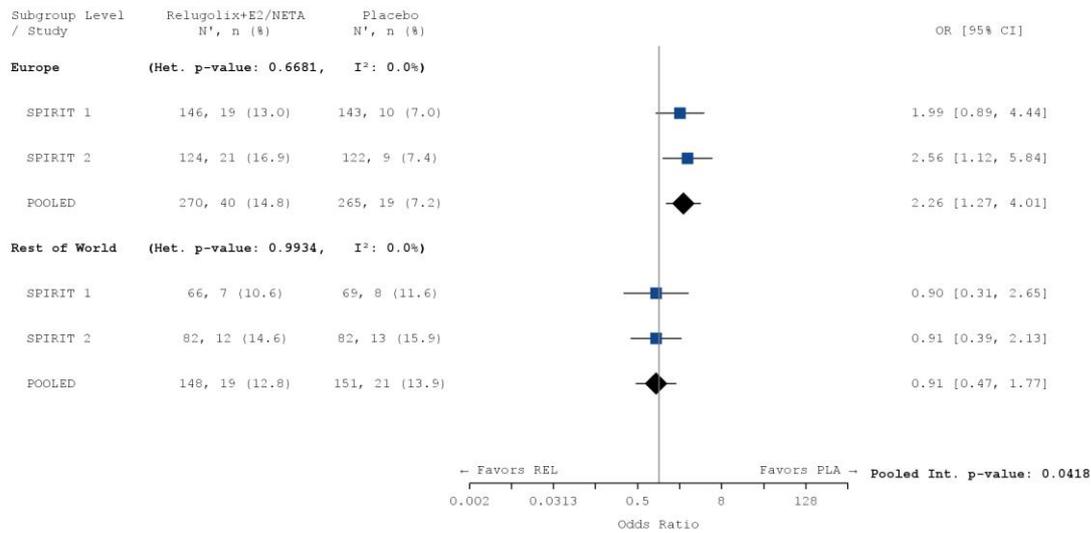
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet.

<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet.

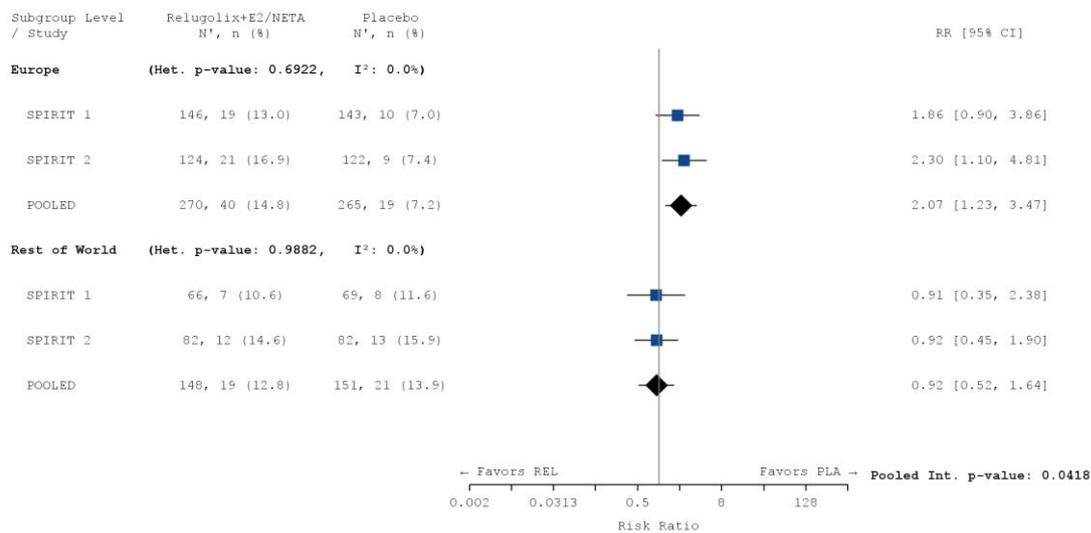
Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

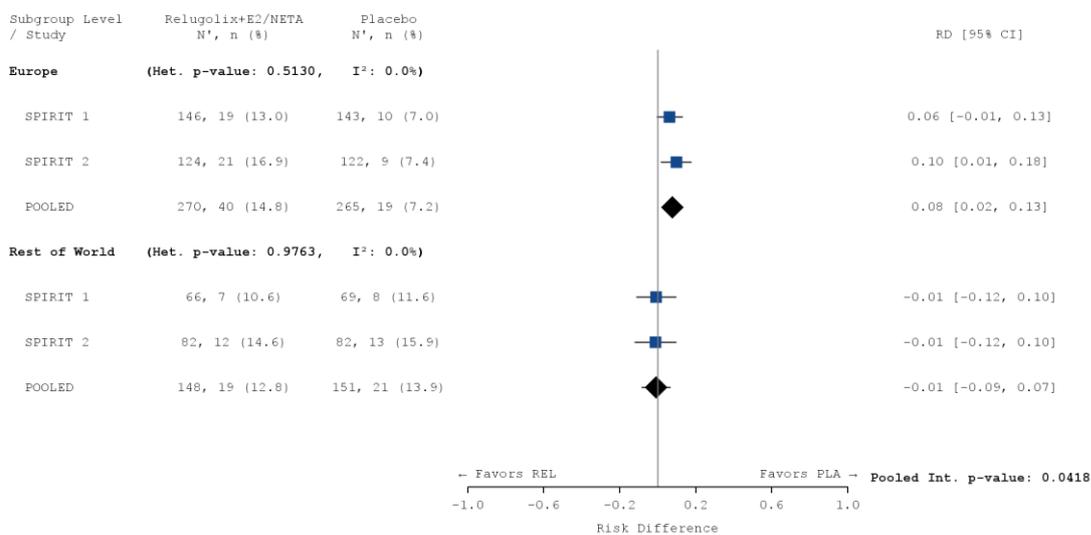
a)



b)



c)



### Abbildung 4-102: Subgruppenanalyse für das SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ – Region II

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und *Subgroup-by-Treatment Interaction*, adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

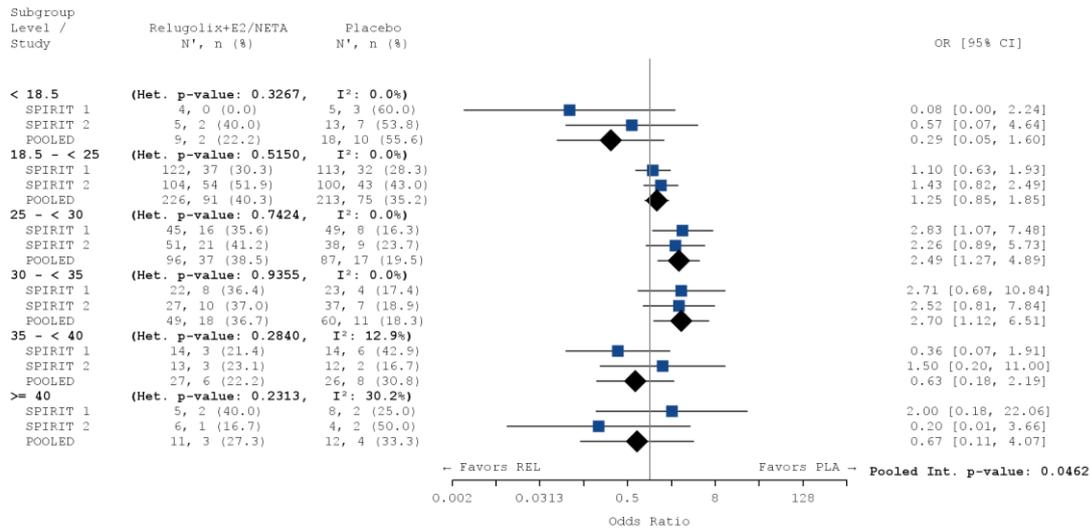
CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

**b. SOC: Erkrankungen des Nervensystems**

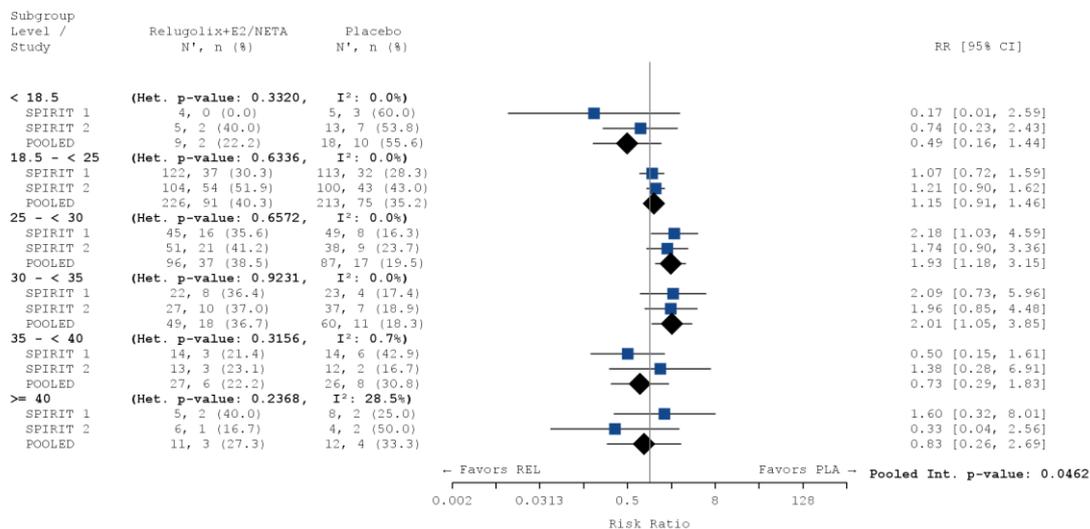
Tabelle 4-189: Subgruppenanalyse für das SOC „Erkrankungen des Nervensystems“

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>SOC „Erkrankungen des Nervensystems“</b>						
<b>BMI II (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
<b>&lt; 18,5</b>						
Relugolix+E2/NETA	9	2 (22,2)	0,291 [0,053; 1,597]	0,486 [0,164; 1,437]	-0,314 [-0,692; 0,063]	0,1569
Placebo	18	10 (55,6)				
<b>18,5 – &lt; 25</b>						
Relugolix+E2/NETA	226	91 (40,3)	1,250 [0,847; 1,846]	1,149 [0,906; 1,457]	0,052 [-0,037; 0,141]	0,2519
Placebo	213	75 (35,2)				
<b>25 – &lt; 30</b>						
Relugolix+E2/NETA	96	37 (38,5)	2,492 [1,269; 4,892]	1,926 [1,176; 3,153]	0,184 [0,055; 0,313]	0,0067
Placebo	87	17 (19,5)				
<b>30 – &lt; 35</b>						
Relugolix+E2/NETA	49	18 (36,7)	2,699 [1,120; 6,507]	2,011 [1,049; 3,854]	0,185 [0,018; 0,352]	0,0318
Placebo	60	11 (18,3)				
<b>35 – &lt; 40</b>						
Relugolix+E2/NETA	27	6 (22,2)	0,633 [0,183; 2,185]	0,728 [0,290; 1,825]	-0,083 [-0,320; 0,154]	0,4970
Placebo	26	8 (30,8)				
<b>≥ 40</b>						
Relugolix+E2/NETA	11	3 (27,3)	0,671 [0,111; 4,067]	0,828 [0,255; 2,688]	-0,062 [-0,467; 0,343]	0,7639
Placebo	12	4 (33,3)				
<b>Nierenfunktion gemessen anhand der Kreatin-Clearance (ml/min)</b>						
<b>≥ 60 – &lt; 90</b>						
Relugolix+E2/NETA	60	19 (31,7)	0,601 [0,287; 1,259]	0,723 [0,454; 1,149]	-0,121 [-0,291; 0,048]	0,1671
Placebo	64	28 (43,8)				
<b>≥ 90</b>						
Relugolix+E2/NETA	358	138 (38,5)	1,653 [1,202; 2,272]	1,394 [1,128; 1,724]	0,109 [0,041; 0,177]	0,0019
Placebo	352	97 (27,6)				
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und <i>Subgroup-by-Treatment Interaction</i> , berechnet. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

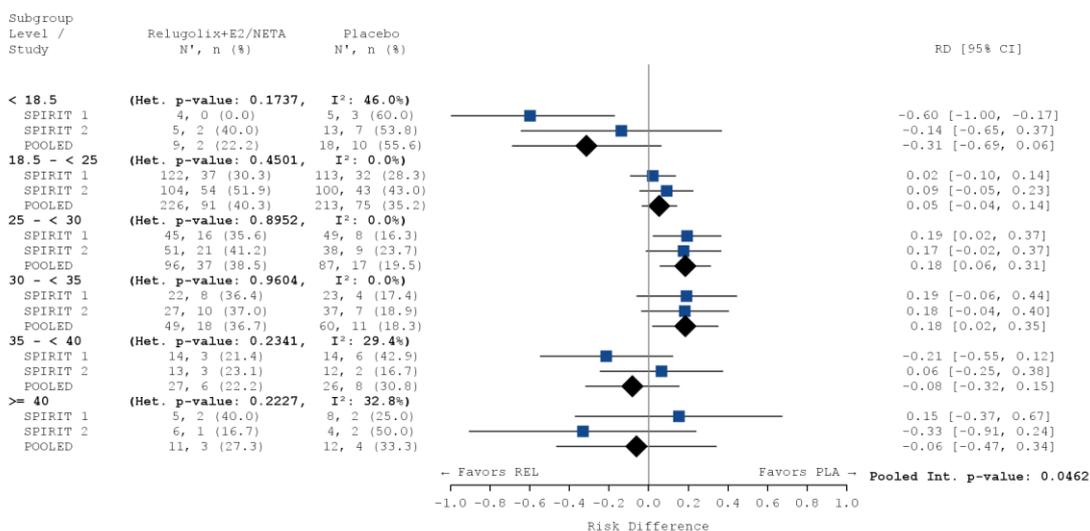
a)



b)



c)



**Abbildung 4-103: Subgruppenanalyse für das SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ – BMI II**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und *Subgroup-by-Treatment Interaction*, adjustiert.

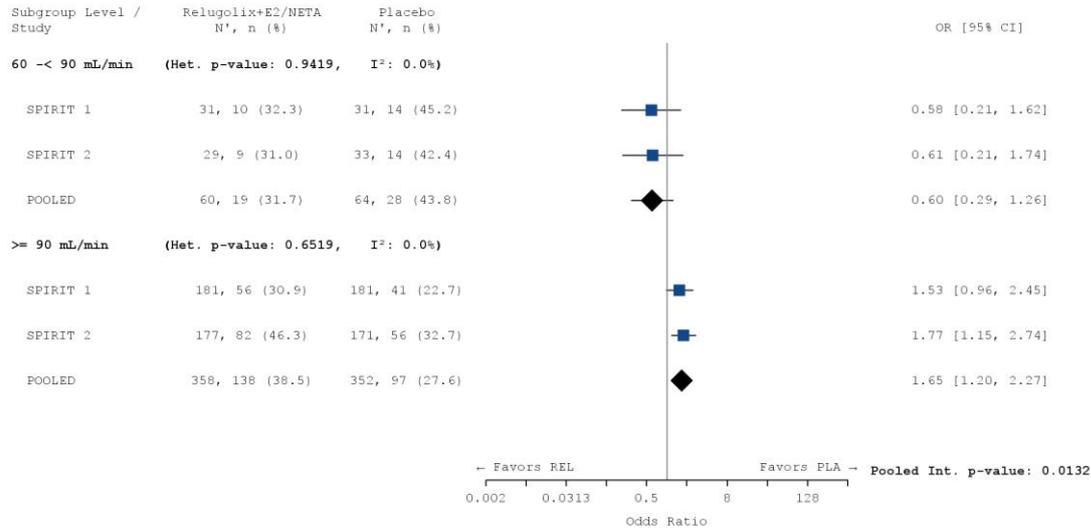
b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

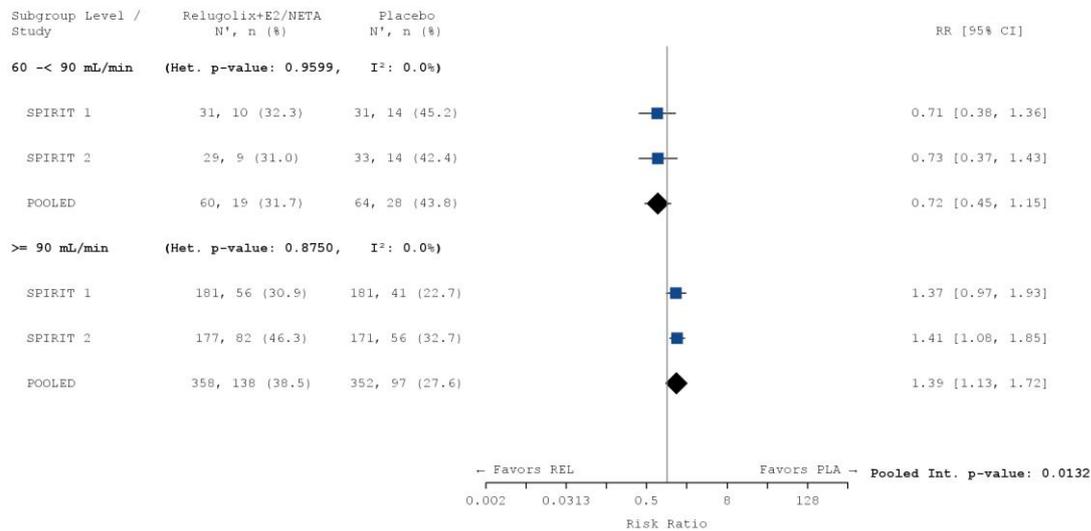
Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

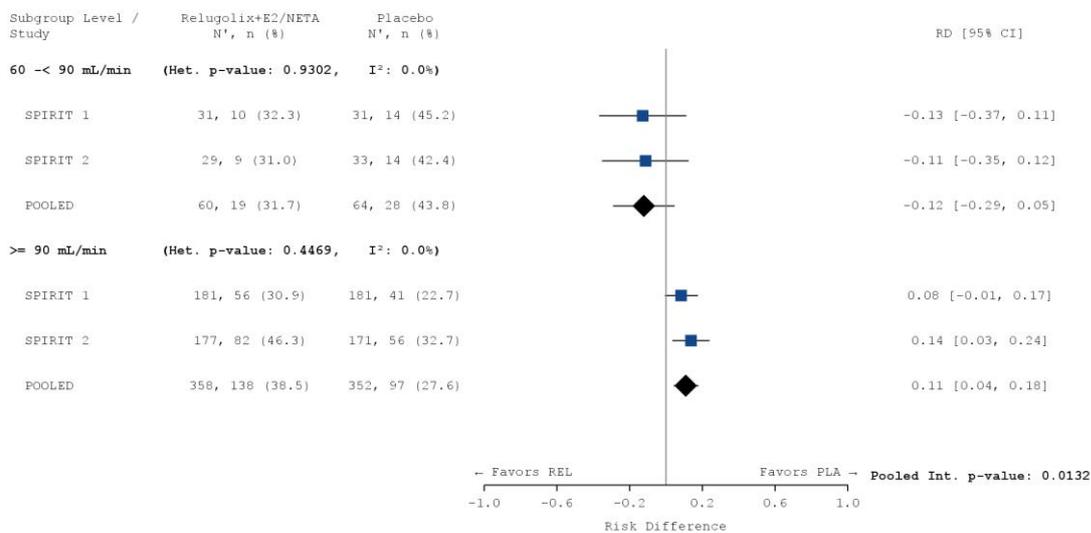
a)



b)



c)



#### Abbildung 4-104: Subgruppenanalyse für das SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ – Nierenfunktion

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und *Subgroup-by-Treatment Interaction*, adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

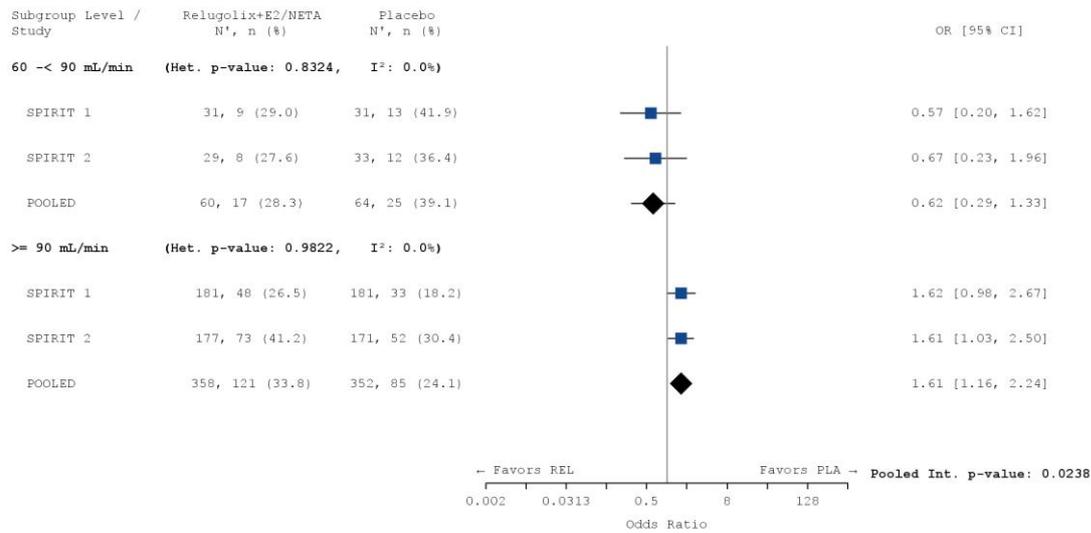
CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

**c. PT: Kopfschmerzen (SOC: Erkrankungen des Nervensystems)**

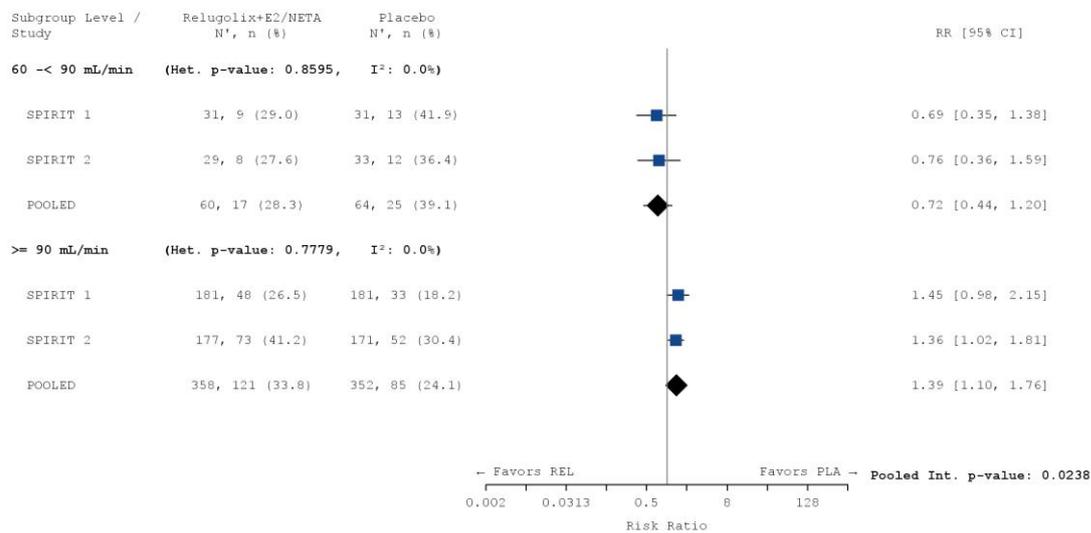
Tabelle 4-190: Subgruppenanalyse für den PT „Kopfschmerzen“

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>PT: „Kopfschmerzen“</b>						
<b>Nierenfunktion gemessen anhand der Kreatin-Clearance (ml/min)</b>						
<b>≥ 60 – &lt; 90</b>						
Relugolix+E2/NETA	60	17 (28,3)	0,623 [0,292;1,331]	0,723 [0,436;1,198]	-0,108 [-0,274;0,057]	0,2059
Placebo	64	25 (39,1)				
<b>≥ 90</b>						
Relugolix+E2/NETA	358	121 (33,8)	1,607 [1,155; 2,236]	1,394 [1,105; 1,759]	0,095 [0,030; 0,161]	0,0047
Placebo	352	85 (24,1)				
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und <i>Subgroup-by-Treatment Interaction</i> , berechnet. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

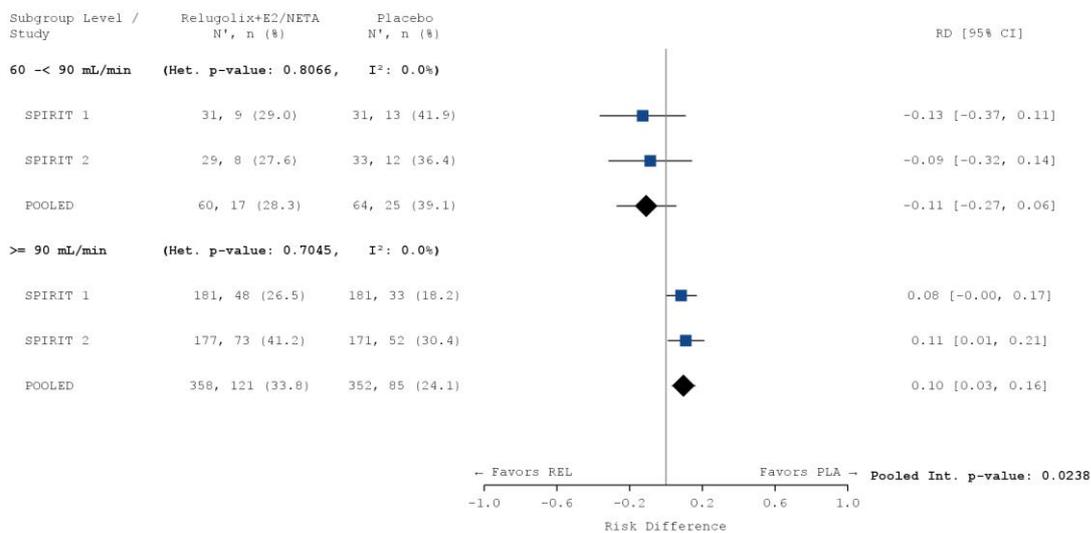
a)



b)



c)



**Abbildung 4-105: Subgruppenanalyse für den PT „Kopfschmerzen“ – Nierenfunktion**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und *Subgroup-by-Treatment Interaction*, adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

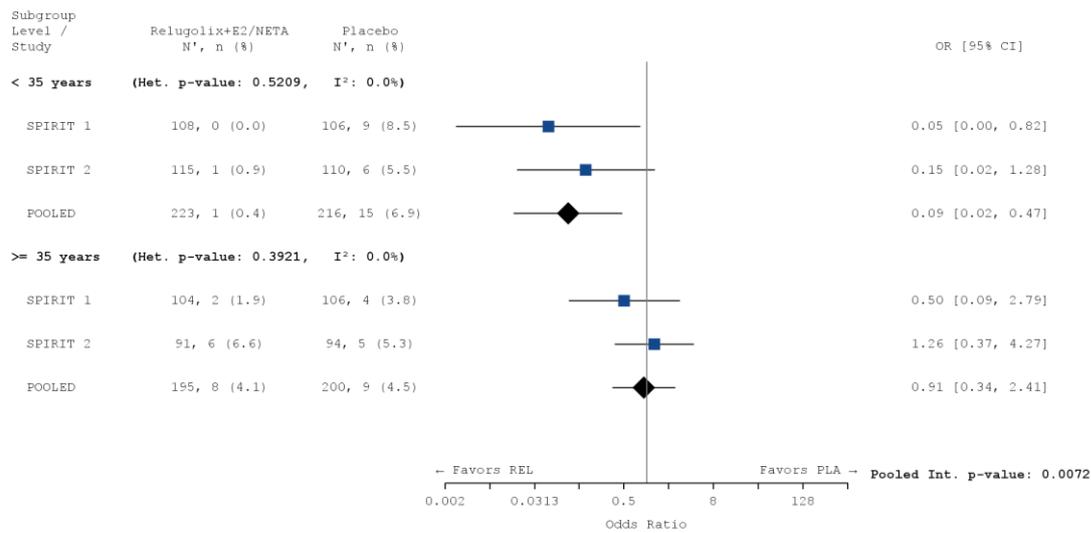
CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

**d. PT: Akne (SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)**

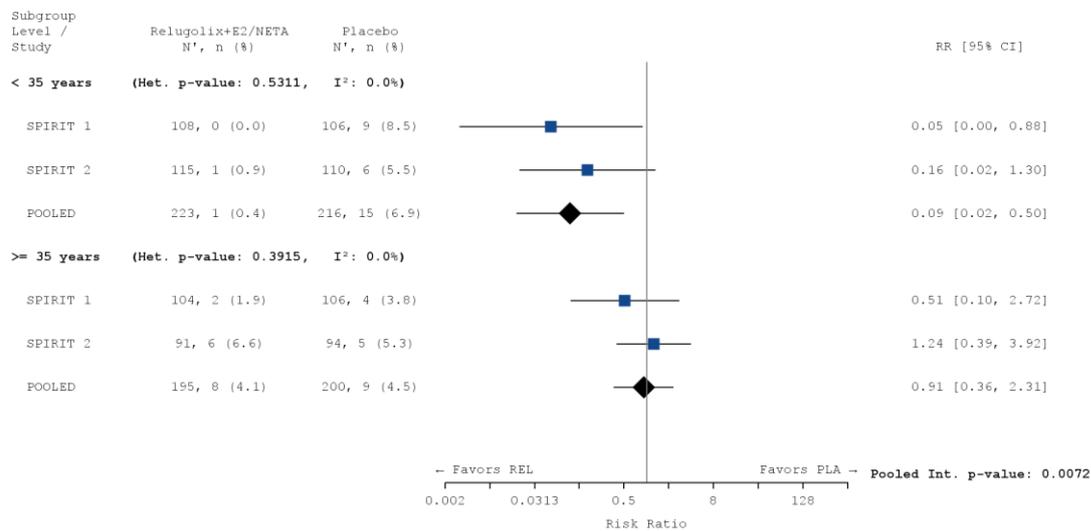
Tabelle 4-191: Subgruppenanalyse für den PT „Akne“

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>PT: „Kopfschmerzen“</b>						
<b>Alter I</b>						
<b>&lt; 35 Jahre</b>						
Relugolix+E2/NETA	223	1 (0,4)	0,087	0,094	-0,065	0,0004
Placebo	216	15 (6,9)	[0,016; 0,473]	[0,018; 0,497]	[-0,100; -0,030]	
<b>≥ 35 Jahre</b>						
Relugolix+E2/NETA	195	8 (4,1)	0,908	0,914	-0,004	0,8496
Placebo	200	9 (4,5)	[0,343; 2,405]	[0,361; 2,314]	[-0,044; 0,036]	
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und <i>Subgroup-by-Treatment Interaction</i> , berechnet. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

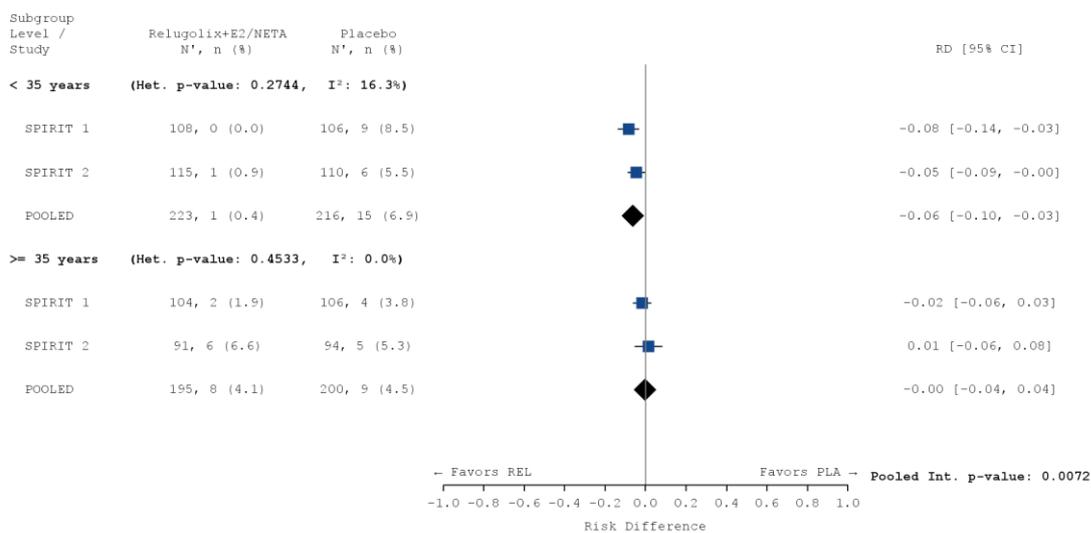
a)



b)



c)



**Abbildung 4-106: Subgruppenanalyse für den PT „Akne“ – Alter I**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und *Subgroup-by-Treatment Interaction*, adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

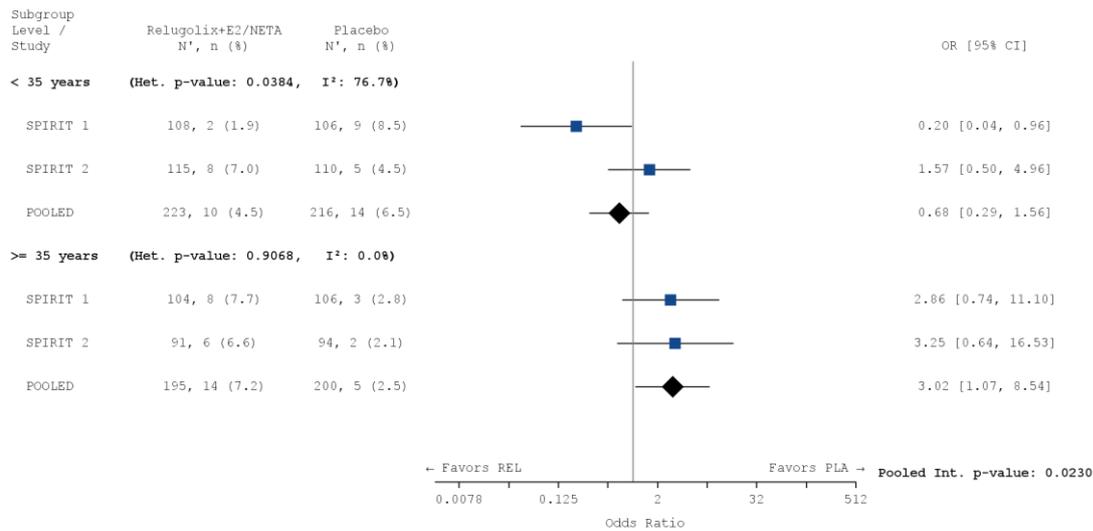
Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

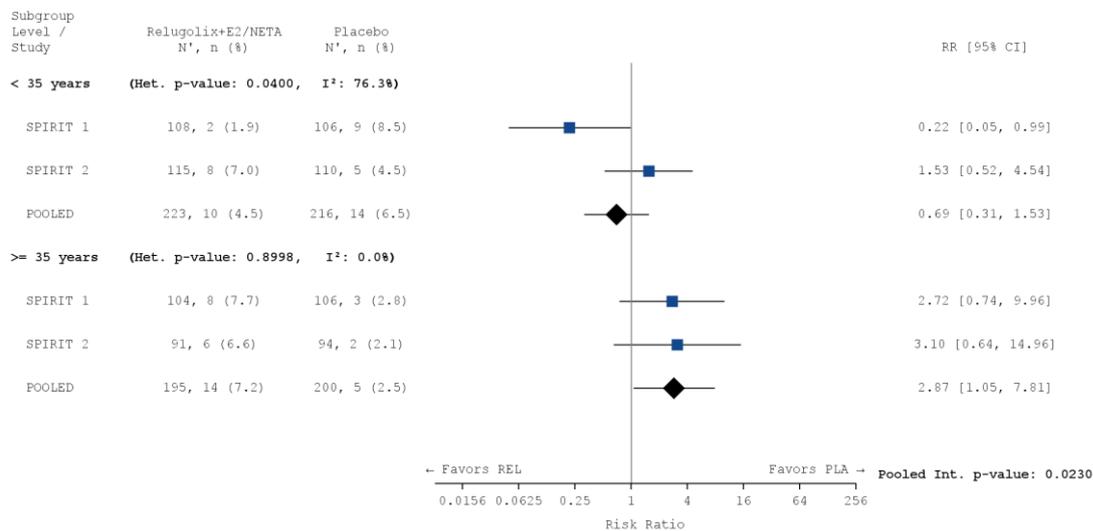
**e. Schwere UE**Tabelle 4-192: Subgruppenanalyse für „schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ )“

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Schwere UE (CTCAE <math>\geq 3</math>)</b>						
<b>Alter I</b>						
<b>&lt; 35 Jahre</b>						
Relugolix+E2/NETA	223	10 (4,5)	0,677 [0,294; 1,560]	0,691 [0,312; 1,531]	-0,020 [-0,063; 0,023]	0,3575
Placebo	216	14 (6,5)				
<b><math>\geq 35</math> Jahre</b>						
Relugolix+E2/NETA	195	14 (7,2)	3,016 [1,065; 8,542]	2,870 [1,054; 7,813]	0,047 [0,005; 0,089]	0,0303
Placebo	200	5 (2,5)				
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und <i>Subgroup-by-Treatment Interaction</i> , berechnet. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

a)



b)



c)

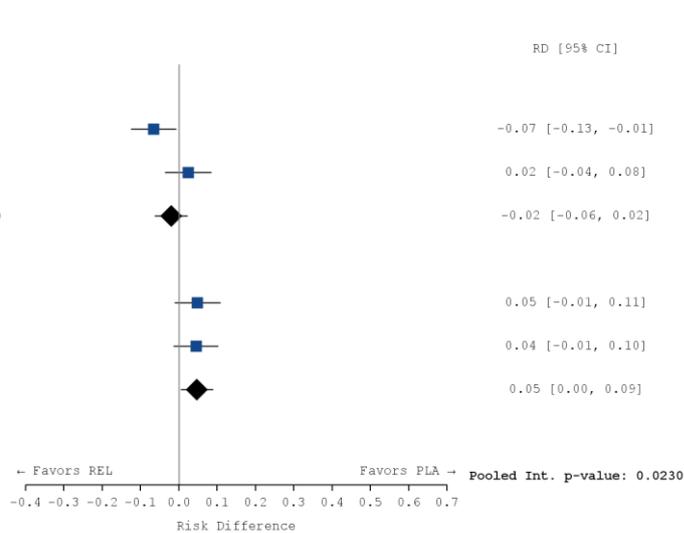


Abbildung 4-107: Subgruppenanalyse für „schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ )“ – Alter I

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und *Subgroup-by-Treatment Interaction*, adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

**f. Therapieabbrüche aufgrund von UE**

Tabelle 4-193: Subgruppenanalyse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Therapieabbrüche aufgrund von UE</b>						
<b>Ethnie</b>						
<i>Schwarz bzw. afroamerikanisch</i>						
Relugolix+E2/NETA	27	0	0,271 [0,026; 2,789]	0,296 [0,033; 2,638]	-0,085 [-0,196; 0,027]	0,2458
Placebo	24	2 (8,3)				
<i>Weiß</i>						
Relugolix+E2/NETA	380	15 (3,9)	1,503 [0,666; 3,392]	1,483 [0,675; 3,257]	0,013 [-0,013; 0,038]	0,3236
Placebo	376	10 (2,7)				
<i>Andere</i>						
Relugolix+E2/NETA	11	4 (36,4)	10,878 [1,078; 109,781]	6,940 [0,920; 52,346]	0,366 [0,082; 0,650]	0,0250
Placebo	16	0				
<b>Blutungsbedingte Schmerzen (gemessen anhand der NRS) zu Baseline</b>						
<b>&lt; 7</b>						
Relugolix+E2/NETA	176	12 (6,8)	3,982 [1,194; 13,282]	3,754 [1,172; 12,024]	0,052 [0,011; 0,093]	0,0162
Placebo	186	3 (1,6)				
<b>≥ 7</b>						
Relugolix+E2/NETA	242	7 (2,9)	0,731 [0,267; 1,997]	0,739 [0,280; 1,950]	-0,010 [-0,043; 0,023]	0,5402
Placebo	230	9 (3,9)				

<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und *Subgroup-by-Treatment Interaction*, berechnet.

<sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet.

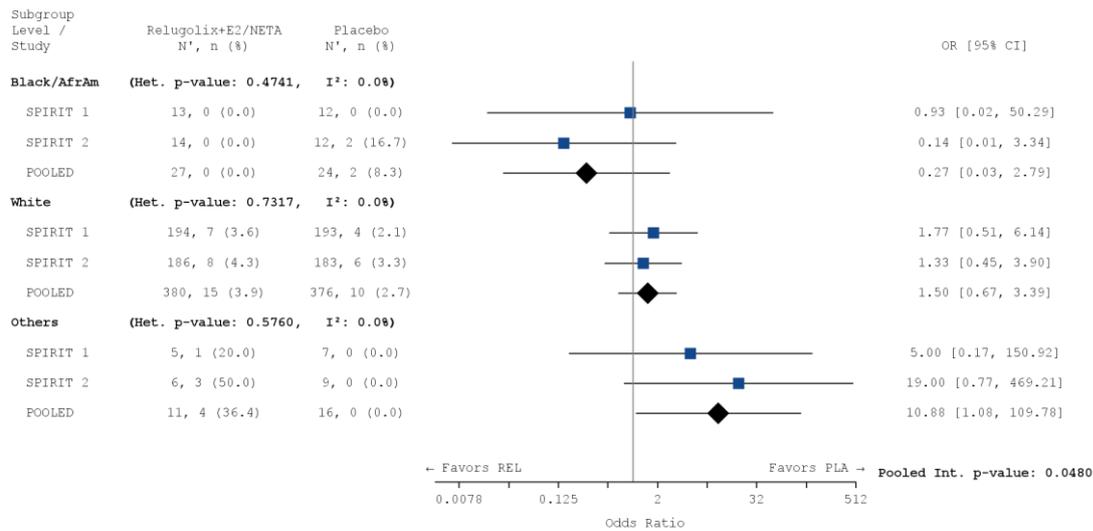
<sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet.

<sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet.

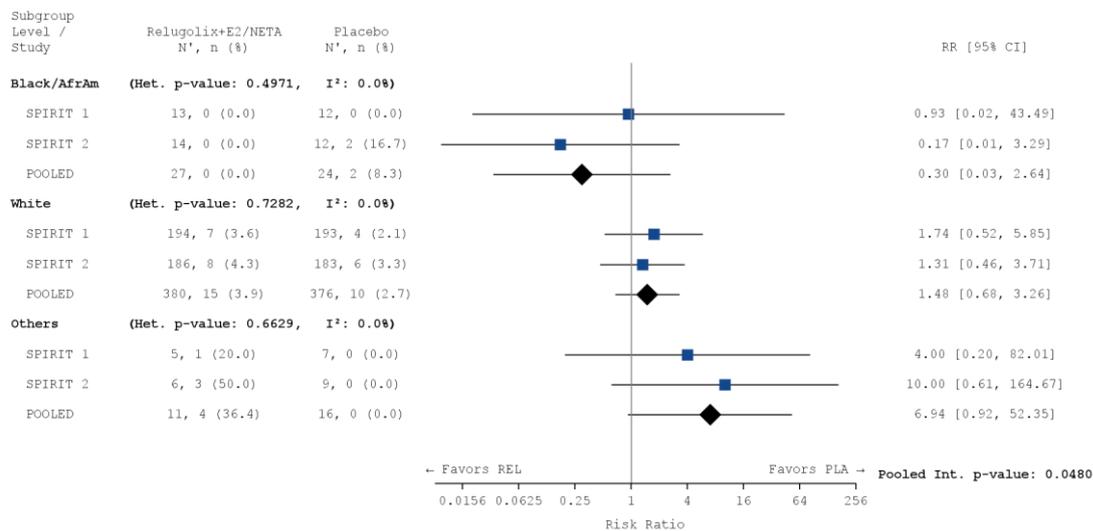
Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

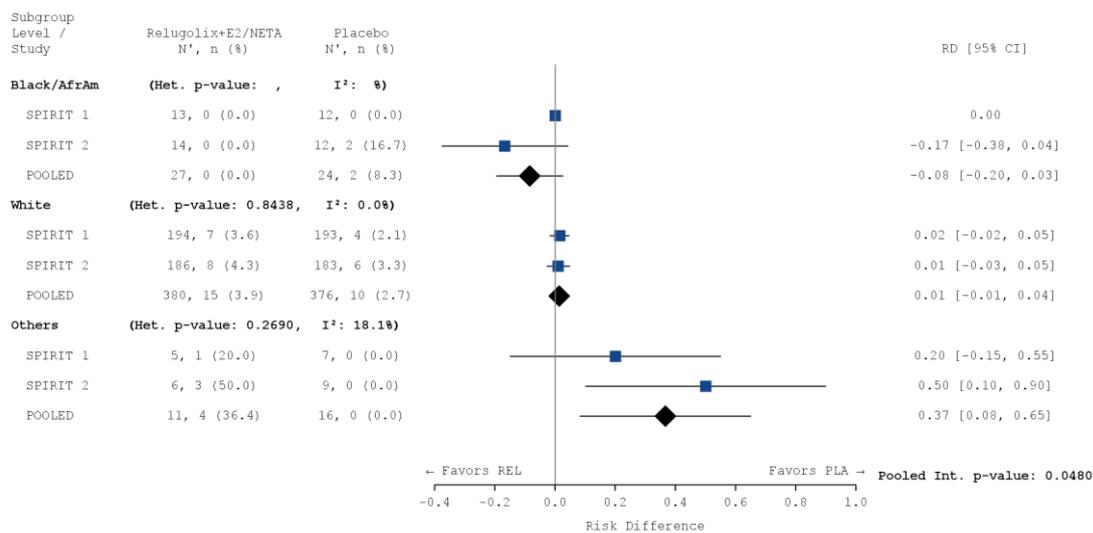
a)



b)



c)



**Abbildung 4-108: Subgruppenanalyse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ – Ethnie**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und *Subgroup-by-Treatment Interaction*, adjustiert.

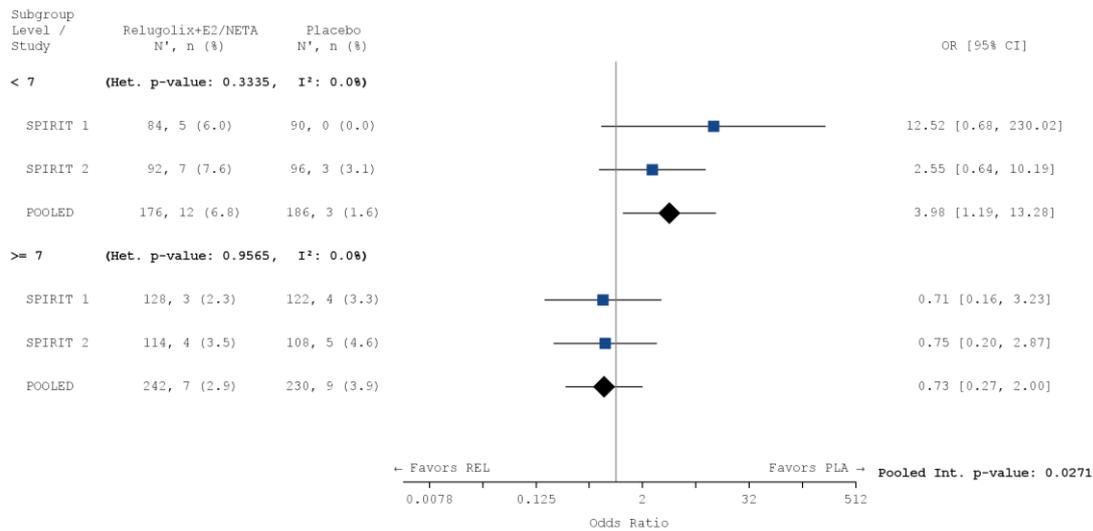
b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

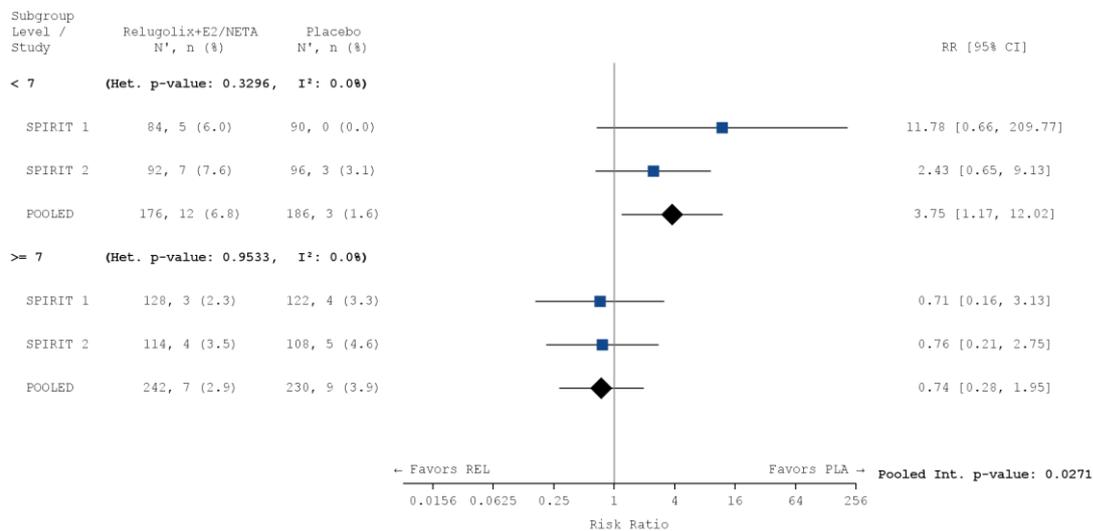
Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

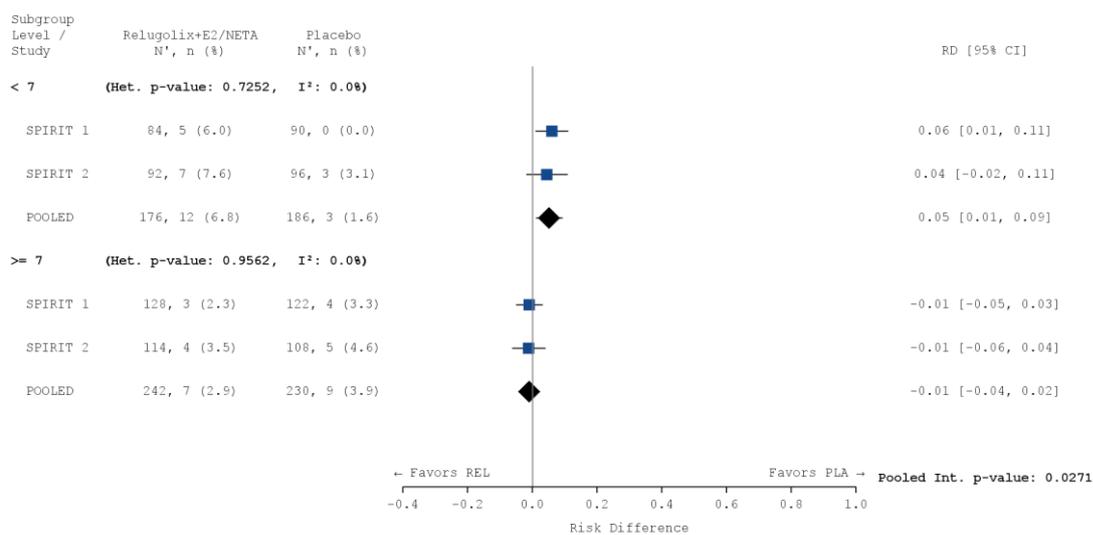
a)



b)



c)



**Abbildung 4-109: Subgruppenanalyse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“–  
Blutungsbedingte Schmerzen (gemessen anhand der NRS) zu Baseline**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und *Subgroup-by-Treatment Interaction*, adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

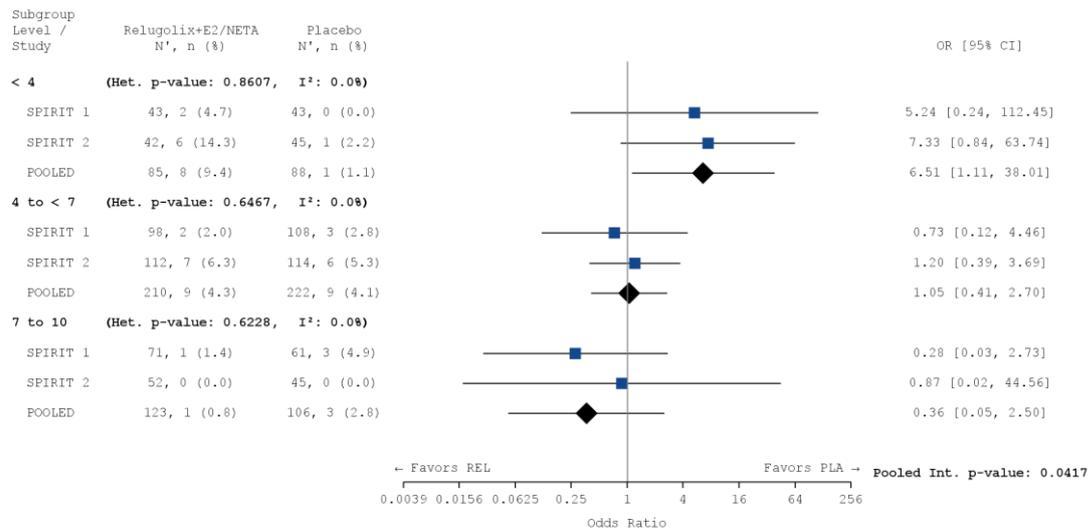
CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

**g. UE von besonderem Interesse: Knochengesundheit – Gesamtraten**

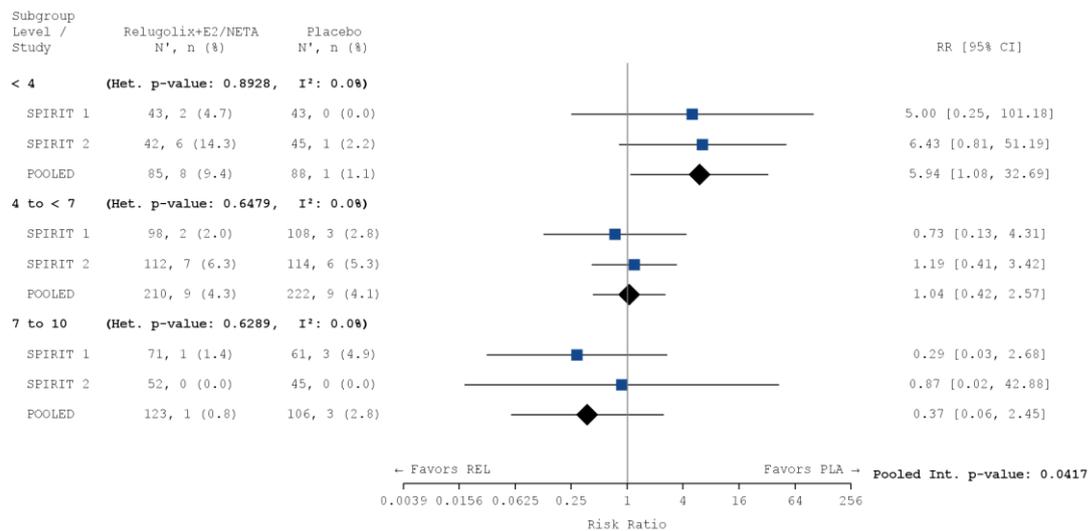
Tabelle 4-194: Subgruppenanalyse für „Knochengesundheit – Gesamtraten“

Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup> [95 % KI]	RR <sup>2</sup> [95 % KI]	RD <sup>3</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>4</sup>
<b>Knochengesundheit – Gesamtraten</b>						
<b>Nicht-menstruelle Beckenschmerzen (gemessen anhand der NRS) zu Baseline</b>						
<b>&lt; 4</b>						
Relugolix+E2/NETA	85	8 (9,4)	6,508 [1,114; 38,011]	5,941 [1,080; 32,693]	0,084 [0,018; 0,149]	0,0184
Placebo	88	1 (1,1)				
<b>4 – 7</b>						
Relugolix+E2/NETA	210	9 (4,3)	1,048 [0,407; 2,697]	1,041 [0,422; 2,568]	0,002 [-0,036; 0,039]	0,9312
Placebo	222	9 (4,1)				
<b>≥ 7</b>						
Relugolix+E2/NETA	123	1 (0,8)	0,362 [0,052; 2,499]	0,369 [0,056; 2,449]	-0,020 [-0,055; 0,015]	0,2826
Placebo	106	3 (2,8)				
<sup>1</sup> Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und <i>Subgroup-by-Treatment Interaction</i> , berechnet. <sup>2</sup> Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>3</sup> Die RD (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. <sup>4</sup> Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen ( <i>Safety Population</i> ); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

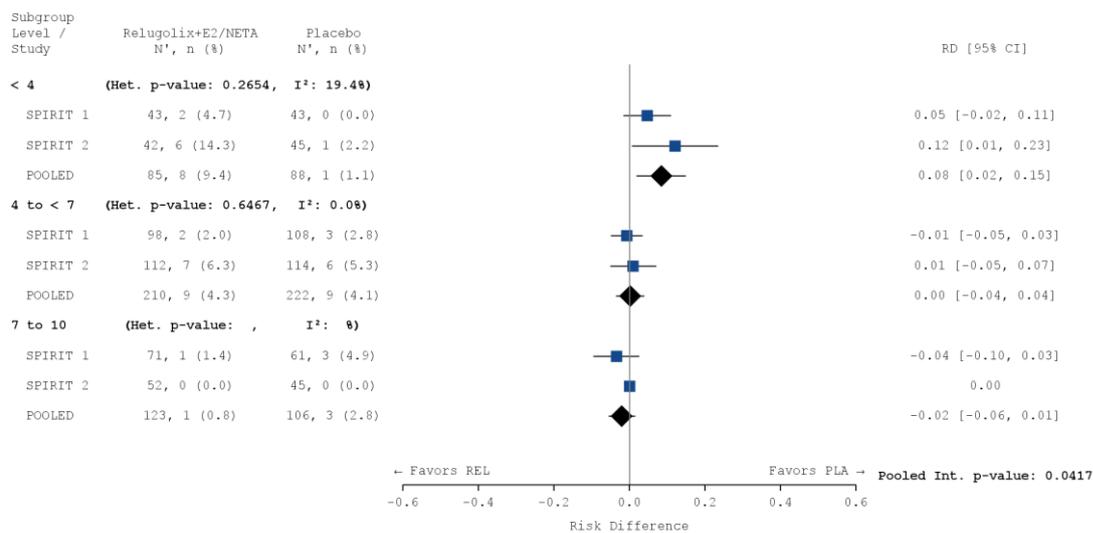
a)



b)



c)



**Abbildung 4-110: Subgruppenanalyse für „Knochengesundheit – Gesamtraten“– Nicht-menstruelle Beckenschmerzen (gemessen anhand der NRS) zu Baseline**

a) OR: Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und *Subgroup-by-Treatment Interaction*, adjustiert.

b) RR: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

c) RD: Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Die einstufige IPD-Meta-Analyse wurde basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PLA: Placebo; RD: Risikodifferenz; REL: Relugolix-Kombinationstherapie; RR: Relatives Risiko

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Für die Nutzenbewertung wurden die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 berücksichtigt.

- Quellen / Referenzen für die Studie SPIRIT 1:
  - Studienbericht [73]
  - Publikation [38]
  - Studienregistereinträge [67-69]
- Quellen / Referenzen für die Studie SPIRIT 2:
  - Studienbericht [74]
  - Publikation [38]
  - Studienregistereinträge [70-72]

#### 4.3.2 Weitere Unterlagen

##### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-195: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.					

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-196: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-197: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
	Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-198: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-199: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.	

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-200: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-201: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

**4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-202: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-203: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.				

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-204: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-205: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Die hier vorliegende Nutzenbewertung der Relugolix-Kombinationstherapie, welche zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose [1], angewendet wird, beruht auf den beiden 24-wöchigen Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sowie deren meta-analytischen Zusammenfassung.

Bei SPIRIT 1 und SPIRIT 2 handelt es sich um identisch designte, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien im Parallelgruppen-Design. Beide Studien entsprechen gemäß § 5 Abs. 6 AM NutzenV der Evidenzstufe Ib und besitzen daher den höchsten Evidenzgrad für randomisierte, klinische Studien [11].

Bei den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzials sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene auszugehen (Abschnitt 4.3.1, Anhang 4-F). Die zentrale Randomisierung erfolgte durch einen *Interactive Voice/Web Recognition Service* (IVRS/IWRS). Die Patientinnen wurden 1 : 1 auf die Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung wurde nach der Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) sowie nach geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), stratifiziert. Alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Personen waren während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase verblindet. Somit besitzen die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sowie deren meta-analytische Zusammenfassung eine hohe Ergebnissicherheit [12]. Eine ausführliche Darstellung zur Patientenrelevanz sowie der Validität der erhobenen Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Zusätzlich zur Darstellung der Ergebnisse auf Ebene der Einzelstudien wurden diese auch in einer IPD-Meta-Analyse zusammengefasst. Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind aufgrund des identischen Studiendesigns und der vergleichbaren Patientenpopulation, für eine Zusammenfassung ihrer Ergebnisse mittels einer Meta-Analyse geeignet. Im Rahmen der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien wurden keine Hinweise auf eine bedeutsame Heterogenität festgestellt. Darüber hinaus zeigten sich in allen erhobenen Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gleichgerichtete Effekte. Somit entspricht die Meta-Analyse der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 gemäß § 5 Abs. 6 AM NutzenV dem Evidenzgrad Ia [11] (siehe hierzu auch 4.2.5.3).

Eine Übersicht der in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 erhobenen und für die Bewertung des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie herangezogenen Endpunkte und deren Ergebnissicherheit, die Einstufung der Beleglage sowie die jeweilige Zielgrößenkategorie sind

nachfolgend in Tabelle 4-206 aufgeführt. Die dargestellten Zielgrößenkategorien wurden dabei gemäß Methodenpapier 7.0 des IQWiG abgeleitet [12]. Dabei sind in Tabelle 4-206 ausschließlich die Ergebnisse der Responder-Analysen dargestellt, da die nachfolgende Ableitung des Zusatznutzens basierend auf den hier aufgeführten Ergebnissen der Responder-Analysen erfolgt. Dies entspricht den Vorgaben der Modulvorlage (vgl. Abschnitt 4.3.1.3), so sind bei Vorliegen geeigneter Responder-Analysen als auch Analysen stetiger Daten, die Responder-Analysen darzustellen.

Tabelle 4-206: Ergebnissicherheit, Einstufung der Beleglage und Zielgrößenkategorie für patientenrelevante Endpunkte in SPIRIT 1, SPIRIT 2 und der IPD-Meta-Analyse

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Bezeichnung des Endpunktes</b>	<b>Qualitative</b> <b>Ergebnissicherheit</b> <i>hoch / mäßig / gering</i>	<b>Einstufung der</b> <b>Beleglage</b> <i>Beleg / Hinweis /</i> <i>Anhaltspunkt</i>	<b>Zielgrößenkategorie</b>
<b>Morbidität</b>			
<b>Schmerzen (gemessen anhand der numerischen Ratingskala)</b>			
<b><i>Blutungsbedingte Schmerzen</i></b>			
Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen	Hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
<b><i>Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen</i></b>			
Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen	Hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
<b><i>Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes</i></b>			
Responder-Analyse: Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes	Hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
<b><i>Reduktion der Dyspareunie</i></b>			
Responder-Analyse: Reduktion der Dyspareunie	Hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
<b><i>Reduktion des Analgetikabedarfs</i></b>			
Responder-Analyse: Patientinnen ohne Opioidbedarf	Hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Responder-Analyse: Patientinnen ohne Analgetikabedarf	Hoch	Beleg	

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Bezeichnung des Endpunktes</b>	<b>Qualitative</b> <b>Ergebnissicherheit</b> <i>hoch / mäßig / gering</i>	<b>Einstufung der</b> <b>Beleglage</b> <i>Beleg / Hinweis /</i> <i>Anhaltspunkt</i>	<b>Zielgrößenkategorie</b>
<b><i>Patient Global Impression of Change (PGIC)</i></b>			
<b><i>PGIC – Blutungsbedingte Schmerzen</i></b>			
Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen	Hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
<b><i>PGIC – Nicht-menstruelle Beckenschmerzen</i></b>			
Responder-Analyse: PGIC – nicht-menstruelle Beckenschmerzen	Hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
<b><i>PGIC – Dyspareunie</i></b>			
Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie	Hoch	Beleg	Nicht- schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
<b><i>B&amp;B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Endometriose-bedingte Schmerzen</i></b>			
<b><i>Funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen</i></b>			
Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen	Hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
<b><i>Funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen</i></b>			
Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht- menstruelle Beckenschmerzen	Hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
<b><i>Funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie</i></b>			
Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie	Hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Bezeichnung des Endpunktes</b>	<b>Qualitative</b> <b>Ergebnissicherheit</b> <i>hoch / mäßig / gering</i>	<b>Einstufung der</b> <b>Beleglage</b> <i>Beleg / Hinweis /</i> <i>Anhaltspunkt</i>	<b>Zielgrößenkategorie</b>
<b>EQ-5D-5L VAS</b>			
Responder-Analyse: EQ-VAS-Score	Hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<b>Endometriosis-Health-Profile-(EHP-30-)Fragebogen</b>			
<b><i>EHP-30-Fragebogen: Domäne „Schmerz“</i></b>			
Domäne „Schmerz“: Responder-Analyse	Hoch	Beleg	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
<b><i>EHP-30-Fragebogen: Domäne „Selbstbestimmung“</i></b>			
Domäne „Selbstbestimmung“: Responder-Analyse	Hoch	Beleg	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
<b><i>EHP-30-Fragebogen: Domäne „emotionales Wohlbefinden“</i></b>			
Domäne „emotionales Wohlbefinden“: Responder-Analyse	Hoch	Beleg	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
<b><i>EHP-30-Fragebogen: Domäne „soziales Umfeld“</i></b>			
Domäne „soziales Umfeld“: Responder-Analyse	Hoch	Beleg	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
<b><i>EHP-30-Fragebogen: Domäne „Selbstbild“</i></b>			
Domäne „Selbstbild“: Responder-Analyse	Hoch	Beleg	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
<b><i>EHP-30-Fragebogen: Gesamtbewertung</i></b>			
Gesamtbewertung: Responder-Analyse	Hoch	Beleg	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
<b><i>EHP-30-Fragebogen: Modul „Berufstätigkeit“</i></b>			
Modul „Berufstätigkeit“: Responder-Analyse	Hoch	Beleg	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
<b>Sicherheit</b>			
<b>Gesamtraten</b>			
UE	Hoch	Beleg	Nicht- schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen

Endpunktkategorie Bezeichnung des Endpunktes	Qualitative Ergebnissicherheit <i>hoch / mäßig / gering</i>	Einstufung der Beleglage <i>Beleg / Hinweis / Anhaltspunkt</i>	Zielgrößenkategorie
Schwere UE	Hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Schwerwiegende UE	Hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Therapieabbrüche aufgrund von UE	Hoch	Beleg	Nicht- schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen

EQ-5D-5L: EuroQol-5-Dimensions-5-Level-Fragebogen; NRS: Numerische Rating-Skala; UE: Unerwünschtes Ereignis; EHP-30-Fragebogen: Endometriosis-Health-Profile-(EHP-30-)Fragebogen; VAS: Visuelle Analogskala (*Visual Analogue Scale*)

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studien- wie auch auf Endpunktebene ist insgesamt von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen. Gemäß Methodenpapier 7.0 des IQWiG ist bei hoher Ergebnissicherheit der zusammengefassten Studien, Vorliegen einer homogenen Datenlage sowie statistischer Signifikanz der patientenrelevanten Endpunkte ein Beleg für einen Zusatznutzen abzuleiten [12]. Somit ist die Aussagekraft der in diesem Dossier dargestellten Nachweise zum medizinischen Nutzen der Relugolix-Kombinationstherapie als **Beleg** einzustufen [12].

#### 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

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<sup>®</sup>) durch die Europäische Kommission erfolgte am 16.07.2021 zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter [2]. Mit der Zulassungserweiterung, die am 30.10.2023 von der Europäischen Kommission erteilt wurde, steht mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) nun auch Patientinnen mit symptomatischer Endometriose eine wirksame und langfristige Therapieoption zur Verfügung [3]. Die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) wird zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose angewandt [1]. Mit der Zulassung ist der medizinische Nutzen bereits belegt. Im hier vorliegenden Dossier wurde der Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber der zVT „Analgetika gemäß WHO-Stufenschema (Stufe 1 und 2)“ im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dargestellt (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.1.1 bis Abschnitt 3.1.2). Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt kommen aus Sicht von Gedeon Richter die in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 eingeschlossenen Patientinnen weder für eine Behandlung mit den GnRH-Rezeptoragonisten noch für die invasiven Verfahren als geeignete patientenindividuelle Therapieoption für diese spezifische Patientenpopulation infrage.

Da es sich bei der Endometriose um eine chronische Erkrankung handelt, werden Therapien benötigt, die eine hohe Wirksamkeit und Sicherheit bieten und langfristig eingesetzt werden können. Ziel der Therapie sollte insbesondere eine deutliche Schmerzlinderung und damit einhergehend eine spürbare 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 [29, 30]. So spricht circa ein Drittel der Patientinnen nicht auf eine Therapie mit Gestagenen an [30, 31].

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

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargelegt, handelt es sich bei der Relugolix-Kombinationstherapie um eine effektive und gut verträgliche Therapieoption „zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose“ [1]. Die Behandlung mit Ryeqo<sup>®</sup>, die langfristig angewandt werden kann, führt zu einer deutlichen Reduktion Endometriose-bedingter Schmerzen, dies zeigt sich in einer spürbaren Linderung blutungsbedingter Schmerzen, nicht-menstrueller Beckenschmerzen und der Dyspareunie. Dies spiegelt sich außerdem in einer beträchtlichen Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patientinnen wider.

Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie erfolgte anhand von patientenrelevanten Endpunkten aus den Kategorien *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit* (Abschnitt 4.3.1.3.1). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte aus den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind nachfolgend zusammenfassend in Tabelle 4-207 aufgeführt. Dabei sind ausschließlich die Ergebnisse der Responder-Analysen dargestellt, da die nachfolgende Ableitung des Zusatznutzens basierend auf den hier aufgeführten Ergebnissen der Responder-Analysen erfolgt. Dies entspricht den Vorgaben der Modulvorlage (vgl. Abschnitt 4.3.1.3), so sind bei Vorliegen geeigneter Responder-Analysen als auch Analysen stetiger Daten, die Responder-Analysen darzustellen. Für die Ergebnisse der Analysen der stetigen Endpunkte sei auf Abschnitt 4.3.1.3.1 verwiesen.

Tabelle 4-207: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Relugolix-Kombinationstherapie zur symptomatischen Behandlung der Endometriose

Endpunktkategorie Bezeichnung des Endpunktes	Effektschätzer der IPD-Meta-Analyse	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahr- scheinlichkeit
<b>Morbidität</b>			
<b>Schmerzen (gemessen anhand der numerischen Rating-Skala (NRS))</b>			
<b>Blutungsbedingte Schmerzen</b>			
Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen	RR: 2,607 [2,222; 3,058] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
<b>Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen</b>			
Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen	RR: 1,508 [1,318; 1,725] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg

Endpunktkategorie Bezeichnung des Endpunktes	Effektschätzer der IPD-Meta-Analyse	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahr- scheinlichkeit
<b>Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes</b>			
Responder-Analyse: Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes	RR: 1,398 [1,246; 1,568] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<b>Reduktion der Dyspareunie</b>			
Responder-Analyse: Reduktion der Dyspareunie	RR: 1,343 [1,133; 1,591] p-Wert: 0,0006	gering	Beleg
<b>Reduktion des Analgetikabedarfs</b>			
Responder-Analyse: Patientinnen ohne Opioidbedarf	RR: 1,197 [1,121; 1,279] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
Responder-Analyse: Patientinnen ohne Analgetikabedarf	RR: 2,032 [1,702; 2,426] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
<b>Patient Global Impression of Change (PGIC)</b>			
<b>Blutungsbedingte Schmerzen</b>			
Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen	RR: 1,954 [1,679; 2,273] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
<b>Nicht-menstruelle Beckenschmerzen</b>			
Responder-Analyse: PGIC – nicht-menstruelle Beckenschmerzen	RR: 1,567 [1,367; 1,796] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
<b>Dyspareunie</b>			
Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie	RR: 1,878 [1,539; 2,290] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<b>B&amp;B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Endometriose-bedingte Schmerzen</b>			
<b>Funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen</b>			
Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen	RR: 1,940 [1,717; 2,193] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
<b>Funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen</b>			
Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen	RR: 1,254 [1,126; 1,396] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<b>Funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie</b>			
Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie	RR: 1,218 [1,042; 1,423] p-Wert: < 0,0001	gering	Beleg

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie Bezeichnung des Endpunktes	Effektschätzer der IPD-Meta-Analyse	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahr- scheinlichkeit
<b>EQ-5D-5L VAS</b>			
Responder-Analyse: EQ-VAS-Score	RR: 1,379 [1,181; 1,611] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<b>Endometriosis-Health-Profile-(EHP-30-)Fragebogen</b>			
<b><i>EHP-30-Fragebogen: Domäne „Schmerz“</i></b>			
Domäne „Schmerz“: Responder-Analyse	RR: 1,544 [1,343; 1,777] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
<b><i>EHP-30-Fragebogen: Domäne „Selbstbestimmung“</i></b>			
Domäne „Selbstbestimmung“: Responder-Analyse	RR: 1,431 [1,265; 1,620] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<b><i>EHP-30-Fragebogen: Domäne „emotionales Wohlbefinden“</i></b>			
Domäne „emotionales Wohlbefinden“: Responder-Analyse	RR: 1,399 [1,199; 1,634] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<b><i>EHP-30-Fragebogen: Domäne „soziales Umfeld“</i></b>			
Domäne „soziales Umfeld“: Responder-Analyse	RR: 1,408 [1,210; 1,638] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<b><i>EHP-30-Fragebogen: Domäne „Selbstbild“</i></b>			
Domäne „Selbstbild“: Responder-Analyse	RR: 1,376 [1,176; 1,609] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<b><i>EHP-30-Fragebogen: Gesamtbewertung</i></b>			
Gesamtbewertung: Responder-Analyse	RR: 1,426 [1,248; 1,630] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<b><i>EHP-30-Fragebogen: Modul „Berufstätigkeit“</i></b>			
Modul „Berufstätigkeit“: Responder-Analyse	RR: 1,455 [1,265; 1,672] p-Wert: < 0,0001	beträchtlich	Beleg
<b>Sicherheit</b>			
<b>Gesamtraten</b>			
UE	RR: 1,076 [0,992; 1,168] p-Wert: 0,0783	Zusatznutzen/ Schadens- potenzial nicht belegt	-
Schwere UE	RR: 1,257 [0,699; 2,262] p-Wert: 0,4437	Zusatznutzen/ Schadens- potenzial nicht belegt	-

Endpunktkategorie Bezeichnung des Endpunktes	Effektschätzer der IPD-Meta-Analyse	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahr- scheinlichkeit
Schwerwiegende UE	RR: 1,326 [0,564; 3,116] p-Wert: 0,5165	Zusatznutzen/ Schadens- potenzial nicht belegt	-
Therapieabbrüche aufgrund von UE	RR: 1,574 [0,775; 3,197] p-Wert: 0,2061	Zusatznutzen/ Schadens- potenzial nicht belegt	-

EQ-5D-5L: EuroQol-5-Dimensions-5-Level-Fragebogen; NRS: Numerische Rating-Skala; UE: Unerwünschtes Ereignis; EHP-30-Fragebogen: Endometriosis-Health-Profile-(EHP-30-)Fragebogen; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala (*Visual Analogue Scale*)

## Morbidität

### *Endometriose-bedingte Schmerzen*

Leitsymptome der Endometriose sind krampfartige, sehr starke, wehenartige und langandauernde Regelschmerzen (Dysmenorrhoe) [13]. Während zu Beginn der Erkrankung die Schmerzen zunächst vor allem zyklisch auftreten, können diese bei ausbleibender Therapie chronifizieren, die Patientinnen leiden dann zunehmend unter nicht-menstruellen Beckenschmerzen [14]. Außerdem sind die Patientinnen häufig auch von Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) betroffen [13, 14].

Die starken Schmerzen werden von den betroffenen Patientinnen als eine deutliche Beeinträchtigung ihres körperlichen, emotionalen und sozialen Wohlbefindens wahrgenommen und führen zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der Patientinnen. Gemäß dem 5. Kapitel § 3 der Verfo des G-BA ist eine Reduktion der Schmerzintensität als eine Verbesserung des Gesundheitszustands einzuordnen und stellt somit einen patientenrelevanten, therapeutischen Effekt dar. Dabei werden die berichteten Schmerzen direkt von den betroffenen Patientinnen wahrgenommen, das Auftreten sowie die Intensität der Schmerzen sind daher als unmittelbar patientenrelevant einzustufen. Darüber hinaus wurde der Schmerz in der hier vorliegenden Indikation bereits im Rahmen eines *Health Technology Assessment*-(HTA-)Berichts des IQWiG als patientenrelevant eingestuft [36].

### *Blutungsbedingte Schmerzen*

Wie die nachfolgend aufgeführten Ergebnisse der Responder-Analyse zu blutungsbedingten Schmerzen illustrieren, führt die Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie zu einer erheblichen Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen.

So zeigt die Meta-Analyse des Endpunktes „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen“ einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Das RR beträgt 2,607 (95 % KI: [2,222; 3,058],  $p < 0,0001$ ). Dabei spiegelt die meta-analytische Zusammenfassung dieses Endpunktes die Ergebnisse auf Ebene der Einzelstudien

wider. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen für diesen Endpunkt bestätigen dieses Ergebnis.

#### *Nicht-menstruelle Beckenschmerzen*

Neben sehr starken Regelschmerzen leiden betroffene Patientinnen häufig auch unter nicht-menstruellen Beckenschmerzen [13]. Diese wurden in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 ebenfalls erfasst.

Die Meta-Analyse des Endpunktes „Responder-Analyse: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen“ demonstriert einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 1,508 (95 % KI: [1,318; 1,725],  $p < 0,0001$ ). Auch hier spiegelt die meta-analytische Zusammenfassung dieses Endpunktes die Ergebnisse auf Ebene der Einzelstudien wider. Gleichmaßen bestätigen alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen für diesen Endpunkt dieses Ergebnis.

#### *Gesamt-Beckenschmerz*

Zusätzlich wurde in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 auch der Gesamt-Beckenschmerz der Patientinnen ermittelt. Dieser war definiert als der Mittelwert der NRS-Werte für die Tage mit und ohne berichtete Blutung.

Auch hier zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Das RR beträgt dabei 1,398 (95 % KI: [1,246; 1,568],  $p < 0,0001$ ). Die meta-analytische Zusammenfassung dieses Endpunktes spiegelt die Ergebnisse auf Ebene der Einzelstudien wider.

#### *Dyspareunie*

Darüber hinaus wurde in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 unter der Relugolix-Kombinationstherapie eine spürbare Reduktion der Dyspareunie erreicht. Die Analyse des Endpunktes „Responder-Analyse: Reduktion der Dyspareunie“ ergab in der Meta-Analyse einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 1,343 (95 % KI: [1,133; 1,591],  $p = 0,0006$ ).

Zusammenfassend illustrieren die mittels der NRS erfassten Endpunkte sowohl auf Ebene der Einzelstudien als auch in der meta-analytischen Zusammenfassung einen erheblichen Nutzen der Relugolix-Kombinationstherapie hinsichtlich einer Reduktion der durch die Endometriose verursachten Schmerzen.

Patientinnen, die von Endometriose betroffen sind, leiden vor allem unter den krampfartigen, sehr starken Schmerzzuständen während ihrer Menstruation, aber auch unter Unterleibsschmerzen, die unabhängig von der Menstruation auftreten (nicht-menstruelle Beckenschmerzen) sowie unter Dyspareunie [13, 14]. Unter Behandlung mit der Relugolix-

Kombinationstherapie erreichten die Patientinnen, wie in diesem Dossier dargestellt, eine spürbare Reduktion all dieser Beschwerden.

### ***Reduktion des Analgetikabedarfs***

Die mit der Endometriose einhergehenden immer wiederkehrenden Schmerzen, können die betroffenen Frauen massiv belasten und die Lebensqualität der Patientinnen deutlich einschränken [15, 16]. Zur Behandlung von Endometriose-bedingten Schmerzen sind die Patientinnen auf Analgetika angewiesen. Gemäß den Empfehlungen der WHO sollten zur Schmerzbehandlung zunächst Analgetika der ersten Stufe eingesetzt werden. Hierzu zählen beispielsweise NSAR wie Ibuprofen, aber auch Nichtopioid-Analgetika [9, 14]. Bei der Einnahme von NSAR können als Nebenwirkungen unter anderem Magenbeschwerden, Übelkeit und Kopfschmerzen auftreten [7]. 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 [14, 17]. Bei Opioiden besteht aber insbesondere bei längerer Anwendung zur Behandlung von chronischen Schmerzen das Risiko einer Abhängigkeit. Außerdem treten bei der Einnahme von Opioiden häufig Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung, Müdigkeit, Schwindel und Blutdruckschwankungen auf [7].

Die Patientenrelevanz von Schmerzen und der damit einhergehenden Einnahme von Opioiden wurde bereits durch den G-BA in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren, operationalisiert als Beginn einer Opioidtherapie, bestätigt [40]. Gleichermaßen wurde eine Reduktion der Dosierung von Glukokortikoide, deren Einnahme ebenfalls mit belastenden Nebenwirkungen einhergehen kann, vom G-BA als patientenrelevant eingestuft. Dies ist gemäß G-BA insbesondere dann relevant, wenn diese über einen längeren Zeitraum eingenommen werden müssen und auf diese Weise Nebenwirkungen, die mit der Einnahme einhergehen, vermieden werden können [41]. Da es sich bei der Endometriose um eine chronische Erkrankung handelt, die die Patientinnen oftmals während ihrer gesamten reproduktiven Phase begleitet, stellt die Vermeidung einer zu häufigen Einnahme von Analgetika, insbesondere von Opioiden, zur Behandlung Endometriose-bedingter Schmerzen einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Opioide (Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“ demonstriert einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 1,197 (95 % KI: [1,121; 1,279],  $p < 0,0001$ ). Dabei spiegelt die meta-analytische Zusammenfassung dieses Endpunktes die Ergebnisse auf Ebene der Einzelstudien wider.

Ebenfalls signifikant sind die Ergebnisse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen, die zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung keine Analgetika (Stufe 1 oder Stufe 2 gemäß Protokoll) zur Behandlung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen benötigten“. Die Meta-Analyse dieses Endpunktes zeigt einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil der

Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo (RR [95 % KI]: 2,032 [1,702; 2,426],  $p < 0,0001$ ).

Insgesamt illustrieren die Ergebnisse der beiden Endpunkte zum Analgetikabedarf, dass die Mehrheit der Patientinnen unter der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie keine Schmerzmittel zur Behandlung der Endometriose-bedingten Schmerzen benötigt.

### ***Patient Global Impression of Change (PGIC)***

Wie bereits in den vorherigen Abschnitten geschildert, berichten Patientinnen, die unter Endometriose leiden, von starken Regelschmerzen, von nicht-menstruellen Beckenschmerzen, sowie von Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) [13, 14]. Bei der Behandlung von Patientinnen mit Endometriose stellt die Reduktion dieser Schmerzen somit ein essentielles Therapieziel dar [7]. In SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wurde der PGIC verwendet, um eine Beurteilung der Veränderung der Intensität der blutungsbedingten Schmerzen, der nicht-menstruellen Beckenschmerzen sowie der Dyspareunie im Behandlungsverlauf durch die Patientin selbst zu ermöglichen.

Gemäß dem 5. Kapitel § 3 der VerFO des G-BA ist eine Verbesserung des Gesundheitszustands als patientenrelevant einzustufen. Mittels des *Patient Global Impression of Change* (PGIC) beurteilten die Patientinnen, die im Laufe der Behandlung mit der Studienmedikation auftretende Veränderung der Schmerzintensität hinsichtlich der blutungsbedingten Schmerzen, der nicht-menstruellen Beckenschmerzen sowie der Dyspareunie. Die Veränderung der Schmerzintensität wird dabei direkt von den betroffenen Patientinnen wahrgenommen und ist somit als unmittelbar patientenrelevant einzustufen. Dieses Erhebungsinstrument wurde bereits in vorherigen Verfahren vom G-BA als patientenrelevant eingestuft [42-44].

### ***PGIC – Blutungsbedingte Schmerzen***

Der PGIC wurde herangezogen, um die Veränderung der Intensität der blutungsbedingten Schmerzen durch Endometriose zu beurteilen. Wie auch auf Ebene der Einzelstudien zeigt die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Responder-Analyse: PGIC – blutungsbedingte Schmerzen“ einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,954 [1,679; 2,273],  $p < 0,0001$ ).

### ***PGIC – Nicht-menstruelle Beckenschmerzen***

Gleiche Effekte zeigen sich auch hinsichtlich der Veränderung der Intensität der nicht-menstruellen Beckenschmerzen. Die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Responder-Analyse: PGIC – nicht-menstruelle Beckenschmerzen“ zeigt einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,567 [1,367; 1,796],  $p < 0,0001$ ).

### ***PGIC – Dyspareunie***

Weiterhin ergab die Meta-Analyse des Endpunktes „Responder-Analyse: PGIC – Dyspareunie“ einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten

der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 1,878 (95 % KI: [1,539; 2,290],  $p < 0,0001$ ).

Insgesamt demonstrieren die mittels PGIC erfassten Endpunkte sowohl auf Ebene der Einzelstudien als auch in der meta-analytischen Zusammenfassung einen erheblichen Nutzen der Relugolix-Kombinationstherapie hinsichtlich einer Linderung der Intensität der Endometriose-bedingten Schmerzen.

### ***B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Endometriose-bedingte Schmerzen***

Eine symptomatische Endometriose stellt für die Patientinnen eine große Belastung dar. Die Endometriose kann dann zu deutlich spürbaren Einschränkungen in allen Lebensbereichen der betroffenen Frauen führen [15]. So wirken sich die Endometriose-assoziierten Beschwerden negativ auf den gesamten Alltag der betroffenen Patientinnen, deren berufliche Entwicklung sowie Partnerschaft und Sexualität aus [15]. Die Beeinträchtigung durch Schmerz wurde bereits in früheren Verfahren vom G-BA als patientenrelevant eingestuft [40, 45]. Des Weiteren wurde die Erfassung des Einflusses einer Intervention auf „Aktivitäten des täglichen Lebens“ in der Indikation Endometriose im HTA-Bericht des IQWiG als patientenrelevant eingestuft [36]. Die von Biberoglu und Behrman erarbeitete Skala (B&B-Skala) [18] wurde für die Indikation Endometriose entwickelt und stellt ein etabliertes Erhebungsinstrument zur Beurteilung der funktionellen Beeinträchtigung durch Endometriose-bedingte Schmerzen dar [19]. Mittels dieser Skala beurteilten die Patientinnen in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 ihre funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen, durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen sowie durch die Dyspareunie.

#### *Funktionelle Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen*

Wie die Auswertung der Ergebnisse der B&B-Skala zur funktionellen Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen illustriert, erreichen die Patientinnen unter der Relugolix-Kombinationstherapie eine spürbare Besserung hinsichtlich dieses Aspektes. Die Meta-Analyse dieses Endpunktes demonstriert einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 1,940 (95 % KI: [1,717; 2,193],  $p < 0,0001$ ).

#### *Funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen*

Weiterhin ergab die Meta-Analyse des Endpunktes „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch nicht-menstruelle Beckenschmerzen“ einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 1,254 (95 % KI: [1,126; 1,396],  $p < 0,0001$ ).

#### *Funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie*

Gleiche Effekte zeigen sich auch hinsichtlich der funktionellen Beeinträchtigung durch die Dyspareunie. Die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Responder-Analyse: B&B-Skala – funktionelle Beeinträchtigung durch Dyspareunie“ zeigt einen statistisch

signifikanten, klinisch relevanten Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,218 [1,042; 1,423],  $p < 0,0001$ ).

Zusammenfassend erreichten die Patientinnen unter der Relugolix-Kombinationstherapie eine deutliche Besserung ihrer funktionellen Beeinträchtigung durch Endometriose-bedingte Schmerzen. Es ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo hinsichtlich der funktionellen Beeinträchtigung durch blutungsbedingte Schmerzen.

### ***EQ-VAS***

Der EQ-VAS-Score stellt ein etabliertes Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustandes von Patientinnen und Patienten dar, welches bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren des G-BA herangezogen wurde [20]. Eine Erhöhung des EQ-VAS-Scores stellt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar und ist somit gemäß Kapitel 5 § 3 VerFO des G-BA als patientenrelevant einzustufen. Entsprechend wurde der EQ-VAS-Score in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 herangezogen, um den Gesundheitszustand der Patientinnen zu erfassen.

Die Meta-Analyse des Endpunktes „Responder-Analyse: EQ-VAS-Score“ zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 1,379 (95 % KI: [1,181; 1,611],  $p < 0,0001$ ).

### ***Fazit der Endpunkte zur Morbidität***

Somit ergibt sich in der Endpunktkategorie „Morbidität“ ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Der Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie in der Endpunktkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde anhand des validierten, krankheitsspezifischen EHP-30-Fragebogens in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 untersucht.

### ***EHP-30-Fragebogen***

Die durch die Endometriose verursachten Symptome, insbesondere die immer wiederkehrenden Schmerzen, können die betroffenen Frauen massiv belasten und die Lebensqualität der Patientinnen deutlich einschränken [15, 16]. 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 [15]. Der EHP-30-Fragebogen umfasst Fragen zur Einstufung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die wiederum den fünf verschiedenen Domänen „Schmerz“, „Selbstbestimmung“, „emotionales Wohlbefinden“, „soziales Umfeld“ und „Selbstbild“ zuzuordnen sind [21-25]. Zusätzlich wurde das ergänzende Modul „Berufstätigkeit“ des EHP-30-Fragebogens eingesetzt [21].

Der EHP-30-Fragebogen wird auch im HTA-Bericht des IQWiG (IQWiG-Berichte – Nr. 1233) zu „Schmerzen bei Endometriose“ zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität empfohlen und die Schmerz-Domäne des EHP-30-Fragebogens als patientenrelevant eingestuft [36]. Gleichmaßen wird der EHP-30-Fragebogen sowohl in der aktuellen europäischen Leitlinie der *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) zur Indikation Endometriose als auch in der Leitlinie der französischen Gesundheitsbehörde (*Haute Autorité de santé*, HAS) als geeignetes Tool zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Endometriose-Patientinnen herangezogen [49, 50].

#### *EHP-30-Fragebogen: Domäne „Schmerz“*

Das Hauptsymptom der Endometriose stellen starke Schmerzen dar, viele Patientinnen leiden unter einer chronischen Schmerzbelastung [14]. Um die Einschränkungen der Patientinnen durch die Endometriose-bedingten Schmerzen erfassen zu können, wurde die Domäne „Schmerz“ des EHP-30-Fragebogens herangezogen.

Die Meta-Analyse des Endpunktes „Domäne „Schmerz“: Responder-Analyse“ demonstriert einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 1,544 (95 % KI: [1,343; 1,777],  $p < 0,0001$ ).

#### *EHP-30-Fragebogen: Domäne „Selbstbestimmung“*

Endometriose ist eine Erkrankung, die viele wichtige Lebensbereiche betreffen kann, oftmals wird der Alltag der Patientinnen stark durch die Beschwerden geprägt, die Patientinnen fühlen sich entsprechend stark in ihrer Selbstbestimmung eingeschränkt.

Der Einfluss der Relugolix-Kombinationstherapie auf die von den Patientinnen wahrgenommene Selbstbestimmung wurde mittels der Domäne „Selbstbestimmung“ des EHP-30-Fragebogens erfasst. Die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Domäne „Selbstbestimmung“: Responder-Analyse“ ergab einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 1,431 (95 % KI: [1,265; 1,620],  $p < 0,0001$ ).

#### *EHP-30-Fragebogen: Domäne „emotionales Wohlbefinden“*

Die mit der Endometriose häufig einhergehenden Beschwerden wie starke Schmerzen, insbesondere aber auch die chronische Schmerzbelastung, stellen für die betroffenen Frauen eine große emotionale Belastung dar [26].

Mittels der Domäne „emotionales Wohlbefinden“ wurde der Einfluss der Relugolix-Kombinationstherapie auf die emotionale Belastung durch die Endometriose-bedingten Symptome der Patientinnen erfasst. Dabei ergab die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Domäne „emotionales Wohlbefinden“: Responder-Analyse“ einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 1,399 (95 % KI: [1,199; 1,634],  $p < 0,0001$ ).

*EHP-30-Fragebogen: Domäne „soziales Umfeld“*

Endometriose ist eine Erkrankung, die viele wichtige Lebensbereiche betreffen kann – so auch die Interaktion der Patientinnen mit Partnern, Familie und Freunden [7]. Oftmals haben die Patientinnen das Gefühl, dass ihr soziales Umfeld die Erkrankung und die damit einhergehenden Belastungen nur schwer nachvollziehen können [7].

Mittels der *Domäne „soziales Umfeld“* des EHP-30-Fragebogens wurde daher der Einfluss der Relugolix-Kombinationstherapie auf diesen Aspekt in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 erfasst. Dabei ergab die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Domäne „soziales Umfeld“: Responder-Analyse“ einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,408 [1,210; 1,638],  $p < 0,0001$ ).

*EHP-30-Fragebogen: Domäne „Selbstbild“*

Die Endometriose kann auch zu einer deutlichen Beeinträchtigung des Selbstbildes der betroffenen Patientinnen führen [27]. Dies wurde mittels der Domäne „Selbstbild“ des EHP-30-Fragebogens erfasst. Hierbei demonstriert die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Domäne „Selbstbild“: Responder-Analyse“ einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,376 [1,176; 1,609],  $p < 0,0001$ ).

*EHP-30-Fragebogen: Gesamtbewertung*

Wie auch in einzelnen Domänen des EHP-30-Fragebogens zur gesundheitspezifischen Lebensqualität demonstriert die Gesamtbewertung die spürbare Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Patientinnen unter der Relugolix-Kombinationstherapie. Für die Gesamtbewertung des EHP-30-Fragebogens ergab sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,426 [1,248; 1,630],  $p < 0,0001$ ).

*EHP-30-Fragebogen: Modul „Berufstätigkeit“*

Die immer wiederkehrenden Schmerzen und weitere mit der Endometriose-assoziierten Symptome können zu deutlichen Einschränkungen im Berufsleben der betroffenen Patientinnen führen [7]. Diese wurden mittels des ergänzenden Moduls „Berufstätigkeit“ des EHP-30-Fragebogens erfasst. Hierbei demonstriert die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Modul „Berufstätigkeit“: Responder-Analyse“ einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,455 [1,265; 1,672],  $p < 0,0001$ ).

*Fazit zu den Endpunkten des EHP-30-Fragebogens*

Zusammenfassend erreichten die Patientinnen unter der Relugolix-Kombinationstherapie eine deutliche Linderung ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen sowie eine spürbare Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es ergab sich ein erheblicher Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo hinsichtlich der Domäne „Schmerz“ des EHP-30-Fragebogens. Darüber hinaus illustrieren die weiteren Endpunkte zur gesundheitspezifischen Lebensqualität über alle Domänen („Selbstbestimmung“, „emotionales

Wohlbefinden“, „soziales Umfeld“ und „Selbstbild“) des EHP-30-Fragebogens hinweg, dass die Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie in allen erfassten Bereichen zu einer deutlich wahrnehmbaren, mindestens beträchtlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen führt. Der positive Effekt der Relugolix-Kombinationstherapie wurde dabei ausnahmslos über alle Domänen des EHP-30-Fragebogens beobachtet. Weiterhin wurden diese Effekte konsistent sowohl auf Einzelstudien- als auch im Rahmen der IPD-Meta-Analyse beobachtet.

### ***Fazit der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität***

Insgesamt ergibt sich in der Endpunktkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ unter Berücksichtigung der Ergebnisse des krankheitsspezifischen EHP-30-Fragebogens ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Dieser Zusatznutzen beruht auf der deutlichen Verbesserung unter der Relugolix-Kombinationstherapie über alle Domänen des EHP-30-Fragebogens sowie über das ergänzende Modul „Berufstätigkeit“ hinweg.

### **Sicherheit**

Der Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo wurde in der Endpunktkategorie „Sicherheit“ im Rahmen einer vollständigen Sicherheitserhebung anhand der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE), schwerer UE, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), vorzeitiger Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie anhand der UE von besonderem Interesse untersucht.

### ***Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse***

Die Gesamtraten für UE sowie für schwere UE sind zwischen der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo vergleichbar. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Die Inzidenz von SUE war insgesamt sehr gering, dabei ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. So trat unter der Relugolix-Kombinationstherapie lediglich bei 2,9 % und unter Placebo bei 2,2 % der Patientinnen ein SUE auf.

### ***Therapieabbrüche aufgrund von UE***

Bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Unter der Relugolix-Kombinationstherapie brachen 4,5 % der Patientinnen die Behandlung ab. In der Placebogruppe trifft dies für 2,9 % der Patientinnen zu.

### ***Fazit zur Sicherheit***

Die Gesamtschau der Ergebnisse der UE illustriert, dass das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Relugolix-Kombinationstherapie insgesamt mit Placebo vergleichbar ist. Es traten über beide Studien hinweg sehr wenige schwere bzw. schwerwiegende UE auf. Auch Therapieabbrüche aufgrund von UE waren selten. Weiterhin war die Inzidenz von UE

von besonderem Interesse über beide Behandlungsgruppen hinweg gering. Dabei ist insbesondere hervorzuheben, dass die Sicherheit hinsichtlich der Knochengesundheit unter der Relugolix-Kombinationstherapie mit Placebo vergleichbar ist. Darüber hinaus wurden keine Todesfälle in den Studien berichtet. Es ergibt sich daher ein sehr positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®).

Aufgrund der guten Verträglichkeit der Relugolix-Kombinationstherapie stellt Ryeqo® somit eine langfristige und sichere Behandlungsoption für die Patientinnen mit Endometriosebedingten Symptomen dar.

### **Gesamtbetrachtung zum medizinischen Zusatznutzen von Ryeqo®**

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

Während eine Endometriose bei vielen Frauen symptomfrei verläuft, liegt bei symptomatischen Patientinnen oftmals ein sehr komplexes und patientenindividuell sehr unterschiedliches Beschwerdebild vor [8]. Eine symptomatische Endometriose stellt für die Patientinnen eine große Belastung dar. Die Endometriose kann dann zu deutlich spürbaren Einschränkungen in allen Lebensbereichen der betroffenen Frauen führen [15]. Bei Endometriose finden sich endometriumartige Zellen außerhalb der Gebärmutter schleimhaut (Endometrium) [7, 79]. Dabei unterliegen die Endometriosezellen, wie auch das physiologische Endometriumgewebe selbst, dem hormonellen Zyklus. Dementsprechend begleitet diese chronisch-inflammatorische Erkrankung betroffene Frauen meist über ihre gesamte reproduktionsfähige Lebensphase [7].

Leitsymptome der Endometriose sind krampfartige, oftmals unerträgliche und langandauernde Regelschmerzen (Dysmenorrhoe), sowie chronische zyklische aber auch azyklische Unterbauchschmerzen [13]. 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 [13]. Darüber hinaus berichten Patientinnen von Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) sowie je nach Lokalisation der Endometrioseherde auch von weiteren Beschwerden [13, 28]. Abhängig von der Lage der Endometrioseherde können außerdem Blutungsstörungen wie eine zu starke und zu lange andauernde Menstruation (z. B. bei *Adenomyosis uteri*) auftreten [13, 28] oder die Fertilität der Patientinnen beeinträchtigt sein [80, 81]. Die durch die Endometriose verursachten Symptome, insbesondere die immer wiederkehrenden Schmerzen, können die betroffenen Frauen massiv belasten und die Lebensqualität der Patientinnen deutlich einschränken [15, 16]. 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 [15]. Die Beschwerden können für die

betroffenen Frauen so belastend sein, dass diese im Laufe der Erkrankung depressive Symptome oder Angststörungen entwickeln [16]. Dabei haben betroffene Frauen bis zur Diagnosestellung oftmals einen langen Leidensweg hinter sich, der sich vom Auftreten der ersten Beschwerden bis zur tatsächlichen Diagnose der Endometriose über viele Jahre erstrecken kann [82].

### 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 [7, 49, 83]. 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 [8, 49].

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 [29, 30]. So spricht circa ein Drittel der Patientinnen nicht auf eine Therapie mit Gestagenen an [30, 31].

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.

Die hier dargestellten Studien SPIRIT 1, SPIRIT 2 sowie deren IPD-Meta-Analyse demonstrieren, dass die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) eine effektive, sehr gut verträgliche, medikamentöse Therapieoption „zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose“ darstellt [10]. Die Behandlung mit Ryeqo<sup>®</sup>, die langfristig angewandt werden kann, führt zu einer deutlichen Reduktion Endometriose-bedingter Schmerzen, dies zeigt sich in einer spürbaren Linderung blutungsbedingter Schmerzen, nicht-

menstrueller Beckenschmerzen und der Dyspareunie. Dies spiegelt sich darüber hinaus auch in einer beträchtlichen Verbesserung der Lebensqualität, gemessen anhand des krankheitsspezifischen EHP-30-Fragebogens, der betroffenen Patientinnen wider.

Insgesamt ergibt sich unter Berücksichtigung aller in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 erfassten Endpunkte sowie deren meta-analytischen Zusammenfassung ein erheblicher Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) gegenüber Placebo. Der Zusatznutzen basiert auf Vorteilen in den Endpunktkategorien *Morbidität* und *gesundheitsbezogene Lebensqualität* bei einem gleichzeitig sehr guten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Die Studienergebnisse von SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind dabei auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. So wurden 64 % der eingeschlossenen Patientinnen in Studienzentren in Europa und weitere 21,5 % der Patientinnen in Nordamerika behandelt.

In der Zusammenschau aller Endpunkte demonstriert die IPD-Meta-Analyse, dass unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT „Analgetika gemäß WHO-Stufenschema (Stufe 1 und 2)“ erreicht wird. Dies zeigt sich in einer spürbaren Reduktion der Endometriosebedingten Symptome, insbesondere der durch die Endometriose verursachten Schmerzen, und damit einhergehend einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen. In der Gesamtabwägung zeigt sich unter der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) somit eine weitgehende und langfristige Freiheit von schwerwiegenden bzw. schweren Symptomen gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV [32].

Unter Berücksichtigung des sehr guten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils liegt daher für die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose, ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** vor.

#### **4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-208: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde	erheblich (Wahrscheinlichkeit: Beleg)

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>21</sup>, Molenberghs 2010<sup>22</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>23</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>24</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

---

<sup>21</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>22</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>23</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>24</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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: [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).
2. 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: [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).
3. 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: [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).
4. AstraZeneca GmbH (1998): Zoladex®-GYN; Fachinformation. Stand: März 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Ferring Arzneimittel GmbH (1995): DECAPEPTYL Gyn 3,75 mg; Fachinformation. Stand: März 2015 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. 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>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Endometriose. [Zugriff: 12.11.2022]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/endometriose.html>.
8. 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: [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).
9. World Health Organization (WHO) (2019): WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescent. [Zugriff: 12.11.2021]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>.
10. 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>.
11. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BMJV) (2021): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). [Zugriff: 28.06.2021]. URL: [http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/\\_5.html](http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_5.html).

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Stand: 19.09.2023 [Zugriff: 24.10.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).
13. Mechsner S (2016): Endometriosis: Eine oft verkannte Schmerzerkrankung. Schmerz; 30(5):477-90.
14. Mechsner S (2021): Endometrioseschmerz beherrschen. Der Schmerz; 35(3):159-71.
15. 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.
16. 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)
17. Halis G, Kopf A, Mechsner S, Bartley J, Thode J, Ebert AD (2006): Schmerztherapeutische Optionen bei Endometriose. Dtsch Arztebl International; 103(17)
18. Biberoglu KO, Behrman SJ (1981): Dosage aspects of danazol therapy in endometriosis: short-term and long-term effectiveness. Am J Obstet Gynecol; 139(6):645-54.
19. Gerlinger C, Schumacher U, Wentzeck R, Uhl-Hochgräber K, Solomayer EF, Schmitz H, et al. (2012): How can we measure endometriosis-associated pelvic pain? Journal of Endometriosis; 4(3):109-16.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinuitis mit Nasenpolypen) Stand: 14.05.2020 [Zugriff: 31.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6559/2020-05-14\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-505\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6559/2020-05-14_AM-RL-XII_Dupilumab_D-505_TrG.pdf).
21. Nuffield Department of Obstetrics & Gynaecology & Health Services Research Unit University of Oxford (2016): The Endometriosis Health Profile (EHP). [Zugriff: 16.01.2023]. URL: <https://innovation.ox.ac.uk/outcome-measures/endometriosis-health-profile-ehp/>.
22. Jones G, Kennedy S, Barnard A, Wong J, Jenkinson C (2001): Development of an endometriosis quality-of-life instrument: The Endometriosis Health Profile-30. Obstet Gynecol; 98(2):258-64.
23. Jones G, Jenkinson C, Kennedy S (2004): Evaluating the responsiveness of the Endometriosis Health Profile Questionnaire: the EHP-30. Qual Life Res; 13(3):705-13.
24. Khong SY, Lam A, Luscombe G (2010): Is the 30-item Endometriosis Health Profile (EHP-30) suitable as a self-report health status instrument for clinical trials? Fertil Steril; 94(5):1928-32.
25. Jones G, Jenkinson C, Taylor N, Mills A, Kennedy S (2006): Measuring quality of life in women with endometriosis: tests of data quality, score reliability, response rate and scaling assumptions of the Endometriosis Health Profile Questionnaire. Human Reproduction; 21(10):2686-93.
26. Laganà AS, La Rosa VL, Rapisarda AMC, Valenti G, Sapia F, Chiofalo B, et al. (2017): Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges. Int J Womens Health; 9:323-30.

27. Pehlivan MJ, Sherman KA, Wuthrich V, Horn M, Basson M, Duckworth T (2022): Body image and depression in endometriosis: Examining self-esteem and rumination as mediators. *Body Image*; 43:463-73.
28. Renner SP, Burghaus S, Hackl J, Hartmann PG, Knoll MA, Küpker W (2013): Endometriose. *Gynäkologische Endokrinologie*; 11(2):115-28.
29. 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.
30. 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.
31. Donnez J, Dolmans MM (2021): Endometriosis and Medical Therapy: From Progestogens to Progesterone Resistance to GnRH Antagonists: A Review. *J Clin Med*; 10(5)
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff Volanesorsen. Stand: 15.11.2019 [Zugriff: 31.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3197/2019-08-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Volanesorsen\\_D-469.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3197/2019-08-15_Nutzenbewertung-G-BA_Volanesorsen_D-469.pdf).
33. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*; 94(4):451-5.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff Mogamulizumab. Stand: 15.09.2020 [Zugriff: 31.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3780/2020-06-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Mogaulizumab\\_D-544.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3780/2020-06-15_Nutzenbewertung-G-BA_Mogaulizumab_D-544.pdf).
35. 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: [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).
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Schmerzen bei Endometriose: Helfen anstelle von Schmerzmedikamenten auch andere Verfahren? [Zugriff: 31.03.2023]. URL: [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).
37. Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M (2014): Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? *Human Reproduction Update*; 21(1):136-52.
38. 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*; 399(10343):2267-79.

39. Myovant Sciences GmbH (2020): Statistical Analysis Plan, SPIRIT 1 & SPIRIT 2, version 1.2. VERTRAULICH.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Darolutamid (nicht-metastasiertes, kastrations-resistentes Prostatakarzinom). [Zugriff: 17.01.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6934/2020-10-15\\_AM-RL-XII\\_Darolutamid\\_D-543\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6934/2020-10-15_AM-RL-XII_Darolutamid_D-543_TrG.pdf).
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Belimumab. [Zugriff: 17.01.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2011/2012-08-02\\_AM-RL-XII\\_Belimumab\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2011/2012-08-02_AM-RL-XII_Belimumab_TrG.pdf).
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Galcanezumab. [Zugriff: 13.01.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19\\_AM-RL-XII\\_Galcanezumab\\_D-445\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_TrG.pdf).
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). [Zugriff: 13.01.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20\\_AM-RL-XII\\_Dapagliflozin\\_D-613\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf).
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Givosiran (Akute hepatische Porphyrie, ≥ 12 Jahre). [Zugriff: 31.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6937/2020-10-15\\_AM-RL-XII\\_Givosiran\\_D-536\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6937/2020-10-15_AM-RL-XII_Givosiran_D-536_TrG.pdf).
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung). [Zugriff: 17.01.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7567/2021-06-03\\_AM-RL-XII\\_Olaparib\\_D-615\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7567/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-615_TrG.pdf).
46. Endpoint Outcomes (2017): Final Report of the Content Confirmation and Understandability of the Symptoms of Endometriosis Scale, Endometriosis-Health Profile Pain Domain, and Other Patient-Reported Outcome Measures in Women with Endometriosis. VERTRAULICH.
47. United BioSource Corporation (2009): Psychometric Evaluation and Validation of the Symptoms of Endometriosis Scale (SEMS) and the Subject Modified Biberoglu and Behrman (sB&B) Pain Grading Scale in Electronic Diary Format. VERTRAULICH.
48. Devlin NJ, Brooks R (2017): EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future. Applied health economics and health policy; 15(2):127-37.

49. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group (2022): Endometriosis: Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. [Zugriff: 30.10.2022]. URL: [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).
50. 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)). Gynecol Obstet Fertil Senol; 46(3):144-55.
51. Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S, D'Amico AV, Kantoff PW, Keating NL, et al. (2015): Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. European urology; 67(5):825-36.
52. Bastianelli C, Farris M, Rosato E, Brosens I, Benagiano G (2017): Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 1. Effects on metabolism. Expert review of clinical pharmacology; 10(3):315-26.
53. Oinonen KA, Mazmanian D (2002): To what extent do oral contraceptives influence mood and affect? Journal of affective disorders; 70(3):229-40.
54. Burke DL, Ensor J, Riley RD (2017): Meta-analysis using individual participant data: one-stage and two-stage approaches, and why they may differ. Stat Med; 36(5):855-75.
55. Thomas D, Radji S, Benedetti A (2014): Systematic review of methods for individual patient data meta-analysis with binary outcomes. BMC Medical Research Methodology; 14(1):79.
56. The Cochrane Individual Participant Data Meta-analysis Methods Group (2021): Chapter 26: Individual participant data. [Zugriff: 15.10.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-26>.
57. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. (2019): Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane database of systematic reviews; 10:Ed000142.
58. 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.
59. Liu Y, Zhang W (2017): Association between body mass index and endometriosis risk: a meta-analysis. Oncotarget; 8(29):46928-36.
60. Holdsworth-Carson SJ, Dior UP, Colgrave EM, Healey M, Montgomery GW, Rogers PA, et al. (2018): The association of body mass index with endometriosis and disease severity in women with pain. Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders; 10(2):79-87.
61. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (2022): Kreatinin-Clearance-Rechner. [Zugriff: 04.01.2022]. URL: <https://noak-therapie.de/kreatinin-clearance-rechner/#toggle-id-7>.
62. Gruber TM, Mechsner S (2021): Pathogenesis of Endometriosis: The Origin of Pain and Subfertility. Cells; 10(6)
63. ACOG Committee on Practice Bulletins -Gynecology (2000): ACOG practice bulletin. Medical management of endometriosis. Number 11, December 1999 (replaces Technical Bulletin Number 184, September 1993). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Int J Gynaecol Obstet; 71(2):183-96.

64. Vincent K, Warnaby C, Stagg CJ, Moore J, Kennedy S, Tracey I (2011): Dysmenorrhoea is associated with central changes in otherwise healthy women. *PAIN*; 152(9):1966-75.
65. As-Sanie S, Harris RE, Napadow V, Kim J, Neshewat G, Kairys A, et al. (2012): Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: a voxel-based morphometry study. *Pain*; 153(5):1006-14.
66. Ameade EPK, Mohammed BS (2016): Menstrual pain assessment: comparing verbal rating scale (VRS) with numerical rating scales (NRS) as pain measurement tools. *International Journal of Women's Health and Wellness*; 2(1)
67. Myovant Sciences GmbH (2017): SPIRIT 1: Efficacy and Safety Study of Relugolix in Women With Endometriosis-Associated Pain. [Zugriff: 02.02.2023]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03204318>.
68. Myovant Sciences GmbH (2017): SPIRIT 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Endometriosis-Associated Pain. [Zugriff: 02.02.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001588-19>.
69. Myovant Sciences GmbH (2017): SPIRIT 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Administered With and Without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Endometriosis-Associated Pain (WHO ICTRP). [Zugriff: 02.02.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03204318>.
70. Myovant Sciences GmbH (2017): SPIRIT 2: Efficacy and Safety Study of Relugolix in Women With Endometriosis-Associated Pain. [Zugriff: 02.02.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03204331?type=Intr&cond=Endometriosis&intr=relugolix&draw=2&rank=3>.
71. Myovant Sciences GmbH (2017): SPIRIT 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Endometriosis-Associated Pain. [Zugriff: 02.02.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001632-19>.
72. Myovant Sciences GmbH (2017): SPIRIT 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Administered With and Without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Endometriosis-Associated Pain (WHO ICTRP). [Zugriff: 02.02.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03204331>.
73. Myovant Sciences GmbH (2021): Clinical Study Report SPIRIT 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Endometriosis-Associated Pain. [VERTRAULICH].
74. Myovant Sciences GmbH (2021): Clinical Study Report SPIRIT 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Endometriosis-Associated Pain. [VERTRAULICH].
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Niederschrift G-BA-Beratungsgespräch (Vorgangsnummer: 2022-B-296). VERTRAULICH.

76. Jenapharm GmbH & Co. KG (2010): Visanne®; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
77. 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.
78. Braun J, Schäfer SD, Kiesel L (2015): Systemische Therapie der Endometriose: Alternativen zur Hormontherapie. Der Gynäkologe; 48(3):237-42.
79. Fächerverbund Frauenheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin (2023): Informationen zu Endometriose: Therapie. [Zugriff: 01.01.2023]. URL: <https://frauenklinik.charite.de/leistungen/endometriose/>.
80. Campo S, Campo V, Benagiano G (2012): Adenomyosis and infertility. Reprod Biomed Online; 24(1):35-46.
81. 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.
82. 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.
83. Burghaus S, Beckmann MW (2021): Endometriose – gynäkologische Diagnostik und Therapie. Der Schmerz; 35(3):172-8.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>25</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>25</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Tabelle 4-209: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) in EMBASE

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.10.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis 6. Oktober 2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp relugolix/	330
2	relugolix.mp.	351
3	Ryeqo.mp.	6
4	(TAK-385 or "TAK 385" or TAK385).mp.	35
5	(RVT-601 or "RVT 601" or RVT601).mp.	0
6	(MVT-601 or "MVT 601" or MVT601).mp.	1
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	363
8	random*.tw.	1981440
9	placebo*.mp.	525644
10	double-blind*.tw.	245359
11	8 or 9 or 10	2260234
12	7 and 11	<b>146</b>

Tabelle 4-210: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) in MEDLINE

<b>Datenbankname</b>	Medline (Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R))	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.10.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 6. Oktober 2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Ryeqo.mp.	3
2	relugolix.mp.	117
3	(TAK-385 or "TAK 385" or TAK385).mp.	8
4	(RVT-601 or "RVT 601" or RVT601).mp.	0
5	(MVT-601 or "MVT 601" or MVT601).mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	118
7	randomized controlled trial.pt.	601211
8	randomized.mp.	1037564
9	placebo.mp.	249952
10	7 or 8 or 9	1108290
11	6 and 10	<b>41</b>

Tabelle 4-211: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) in Cochrane

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.10.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Keine zeitliche Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Ryeqo.ti,kw,ab.	0
2	relugolix.ti,kw,ab.	126
3	(TAK-385 or TAK385 or "TAK 385").ti,kw,ab.	29
4	(RVT-601 or RVT601 or "RVT 601").ti,kw,ab.	7
5	(MVT-601 or MVT601 or "MVT 601").ti,kw,ab.	10
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	<b>146</b>

Am 08.10.2023 wurde eine bibliographische Literaturrecherche für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie durchgeführt.

Es wurden insgesamt 333 Treffer identifiziert. Hiervon wurden 108 Treffer ausgeschlossen, da es sich bei ihnen um Dubletten handelte. Von den verbliebenen 225 Publikationen wurden 224 Publikationen mittels Titel- und Abstractscreening auf Basis der prädefinierten Ein- bzw. Ausschlusskriterien ausgeschlossen (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3). Insgesamt wurde somit

1 relevanter Treffer identifiziert (Abbildung 4-1). Dabei handelt es sich um die Publikation der pivotalen Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 [38].

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-212: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

<b>Studienregister</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> (Standardsuche)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.10.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standardsuche
<b>Suchstrategie</b>	Ryeqo OR relugolix OR TAK-385 OR "TAK 385" OR TAK385 OR RVT-601 OR "RVT 601" OR RVT601 OR MVT-601 OR "MVT 601" OR MVT601
<b>Treffer</b>	45

Die Suche in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ergab 45 Treffer. Unter den Treffern befinden sich auch die relevanten pivotalen RCT SPIRIT 1 (NCT03204318) und SPIRIT 2 (NCT03204331), die in Abschnitt 4.3.1 dargestellt wurden.

Die übrigen Treffer erfüllen nicht die in Abschnitt 4.2.2 genannten Einschlusskriterien.

Tabelle 4-213: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) im *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR)

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.10.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standardsuche
<b>Suchstrategie</b>	Ryeqo OR relugolix OR TAK-385 OR "TAK 385" OR TAK385 OR RVT-601 OR "RVT 601" OR RVT601 OR MVT-601 OR "MVT 601" OR MVT601
<b>Treffer</b>	8

Die Suche im *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) ergab 8 Treffer. Unter den Treffern befinden sich auch die relevanten pivotalen RCT SPIRIT 1 (EudraCT Number: 2017-001588-19) und SPIRIT 2 (EudraCT Number: 2017-001632-19), die in Abschnitt 4.3.1 dargestellt wurden.

Die übrigen Treffer erfüllen nicht die in Abschnitt 4.2.2 genannten Einschlusskriterien.

Tabelle 4-214: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) mittels der *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (WHO ICTRP)

<b>Studienregister</b>	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.10.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standardsuche
<b>Suchstrategie</b>	Ryeqo OR relugolix OR TAK-385 OR TAK 385 OR TAK385 OR RVT-601 OR RVT 601 OR RVT601 OR MVT-601 OR MVT 601 OR MVT601
<b>Treffer</b>	110 Treffer zu 61 Studien

Die Suche im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO ergab 110 Treffer zu 61 Studien. Unter den Treffern befinden sich auch die relevanten pivotalen RCT SPIRIT 1 (1 Treffer) und SPIRIT 2 (1 Treffer), die in Abschnitt 4.3.1 dargestellt wurden.

Die übrigen Treffer erfüllen nicht die in Abschnitt 4.2.2 genannten Einschlusskriterien.

#### Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-215. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken nach RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) – Liste der ausgeschlossenen Studien

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<i>clinicaltrials.gov</i>			
1	NCT05862272	Myovant Sciences GmbH (2023): MVT-601A-006 – A Phase 3B, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate Bone Mineral Density With Long-Term Use of Relugolix Combination Tablet in Premenopausal Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids or Moderate to Severe Pain Associated With Endometriosis – ClinicalTrials.gov (NCT05862272). Stand des Eintrags: 18.09.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05862272">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05862272</a>	A4
2	NCT05765500	Dana-Farber Cancer Institute (2023): 22-599 – RecoverPC: A Phase 2 Study of RELugolix Versus GnRH Agonist Quality of Life (QOL) and Testosterone reCOVERY in Men With Prostate Cancer – ClinicalTrials.gov (NCT05765500). Stand des Eintrags: 13.03.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05765500">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05765500</a>	A1
3	NCT05739123	Myovant Sciences GmbH (2023): MVT-601A-002 – Relugolix Pregnancy Registry: An Observational Study of the Safety of Relugolix-Containing Therapy Exposure in Pregnant Women and Their Offspring – ClinicalTrials.gov (NCT05739123). Stand des Eintrags: 24.05.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05739123">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05739123</a>	A1
4	NCT05739136	Myovant Sciences GmbH (2023): MVT-601A-003 – MYFEMBREE®: A Retrospective Cohort Study Using an Administrative Healthcare Database to Assess Pregnancy Outcomes in Women Treated With Relugolix Combination Therapy – ClinicalTrials.gov (NCT05739136). Stand des Eintrags: 28.03.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05739136">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05739136</a>	A4

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
5	NCT05679388	University of Chicago (2022): IRB22-1150 – A Phase Ib Study of Extending Relugolix Dosing Intervals Through Addition of the CYP3A4 and Pg-P Inhibitor Itraconazole or Ritonavir in Prostate Cancer Patients – ClinicalTrials.gov (NCT05679388). Stand des Eintrags: 06.10.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05679388">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05679388</a>	A1
6	NCT05605964	Myovant Sciences GmbH (2022): MVT-601-056 – Relugolix Versus Leuprolide in Patients With Prostate Cancer: A Randomized, Open-Label Study to Assess Major Adverse Cardiovascular Events (REPLACE-CV) – ClinicalTrials.gov (NCT05605964). Stand des Eintrags: 28.09.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05605964">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05605964</a>	A1
7	NCT05467176	Myovant Sciences GmbH (2022): MVT-601-058 – A Multi-Center, Prospective, Observational Study of Patients Being Treated With ORGOVYX – ClinicalTrials.gov (NCT05467176). Stand des Eintrags: 28.09.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05467176">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05467176</a>	A1
8	NCT05320406	Emory University (2022): STUDY00003654 NCI-2022-00117 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) STUDY00003654 RAD5484-21 (Other Identifier: Emory University Hospital/Winship Cancer Institute) P30CA138292 (U.S. NIH Grant/Contract) – Mechanism and Predictors of Cardiotoxicity After Prostate Cancer Treatment: A Parallel Cohort and Randomized Trial Comparing Radiation Alone, Radiation Plus Leuprolide, and Radiation Plus Relugolix – ClinicalTrials.gov (NCT05320406). Stand des Eintrags: 13.06.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05320406">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05320406</a>	A1
9	NCT04978688	Myovant Sciences GmbH (2021): MVT-601-1001 – A Randomized Open Label Study to Evaluate the Safety, PK, and PD of Relugolix Alone and Relugolix Combined With Hormonal Add-Back Therapy for 6 Weeks in Healthy Premenopausal Female Subjects – ClinicalTrials.gov (NCT04978688). Stand des Eintrags: 27.07.2021. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04978688">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04978688</a>	A1
10	NCT05053152	NRG Oncology (2021): NRG-GU011 NCI-2021-09164 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) NRG-GU011 (Other Identifier: NRG Oncology) NRG-GU011 (Other Identifier: CTEP) U10CA180868 (U.S. NIH Grant/Contract) – A Phase II Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of PROstate OligoMETastatic RadioTHERapy With or Without ANdrogen Deprivation Therapy in Oligometastatic Prostate Cancer (NRG Promethean) – ClinicalTrials.gov (NCT05053152). Stand des Eintrags: 21.09.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05053152">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05053152</a>	A1

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
11	NCT04756037	Myovant Sciences GmbH (2021): MVT-601-050 – A Phase 3, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Contraceptive Efficacy of Relugolix Combination Therapy in Women With Uterine Fibroids or Endometriosis Who Are 18 to 50 Years of Age and at Risk for Pregnancy – ClinicalTrials.gov (NCT04756037). Stand des Eintrags: 18.09.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04756037">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04756037</a>	A4
12	NCT04714554	Myovant Sciences GmbH (2021): MVT-601-054 – A Two-Part, Open-Label, Fixed-Sequence, Two-Period Crossover Study to Assess the Effects of Erythromycin on the Pharmacokinetics of Relugolix, Estradiol, and Norethindrone After Administration of the Relugolix/Estradiol/Norethindrone Acetate Fixed-Dose Combination Tablet in Healthy Postmenopausal Women and on the Pharmacokinetics of Relugolix After Administration of a Single 120-mg Dose in Healthy Adult Men – ClinicalTrials.gov (NCT04714554). Stand des Eintrags: 01.09.2021. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04714554">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04714554</a>	A1
13	NCT04666129	Myovant Sciences GmbH (2020): MVT-601-049 – A Phase 1, Three-Part, Open-Label, Parallel-Cohort Safety and Tolerability Study of Relugolix in Combination With Abiraterone Acetate Plus a Corticosteroid, Apalutamide, or Docetaxel With or Without Prednisone in Men With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer or Non-Metastatic or Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer – ClinicalTrials.gov (NCT04666129). Stand des Eintrags: 06.09.2022. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04666129">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04666129</a>	A1
14	NCT03931915	ASKA Pharmaceutical Co., Ltd. (2019): TAK-385/3-A – Phase III Clinical Study to Evaluate Efficacy and Safety of TAK-385 40 mg Compared With Leuporelin in Patients With Endometriosis – ClinicalTrials.gov (NCT03931915). Stand des Eintrags: 11.12.2020. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03931915">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03931915</a>	A2
15	NCT03751124	Myovant Sciences GmbH (2018): MVT-601-035 2018-001368-43 (EudraCT Number) – An International Phase 3 Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Withdrawal Study of Relugolix With Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids – ClinicalTrials.gov (NCT03751124). Stand des Eintrags: 26.04.2022. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03751124">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03751124</a>	A1

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
16	NCT03654274	Myovant Sciences GmbH (2018): MVT-601-3103 2017-004066-10 (EudraCT Number) – SPIRIT EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered With Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Endometriosis-Associated Pain – ClinicalTrials.gov (NCT03654274). Stand des Eintrags: 08.08.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03654274">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03654274</a>	A5
17	NCT03412890	Myovant Sciences GmbH (2018): MVT-601-3003 2017-003310-74 (EudraCT Number) – LIBERTY EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Long-Term Efficacy and Safety Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered With Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids – ClinicalTrials.gov (NCT03412890). Stand des Eintrags: 09.06.2021. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03412890">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03412890</a>	A1
18	NCT03103087	Myovant Sciences GmbH (2017): MVT-601-3002 2016-005113-50 (EudraCT Number) – LIBERTY 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co-Administered With and Without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids – ClinicalTrials.gov (NCT03103087). Stand des Eintrags: 20.04.2022. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03103087">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03103087</a>	A1
19	NCT03085095	Myovant Sciences GmbH (2017): MVT-601-3201 2017-000160-15 (EudraCT Number) – HERO: A Multinational Phase 3 Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men With Advanced Prostate Cancer – ClinicalTrials.gov (NCT03085095). Stand des Eintrags: 18.01.2022. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03085095">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03085095</a>	A1
20	NCT03049735	Myovant Sciences GmbH (2017): MVT-601-3001 2016-003727-27 (EudraCT Number) – LIBERTY 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co-Administered With and Without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids – ClinicalTrials.gov (NCT03049735). Stand des Eintrags: 19.04.2022. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03049735">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03049735</a>	A1

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
21	NCT02792062	Takeda (2016): TAK-385-1011 JapicCTI-163273 (Registry Identifier: JapicCTI) U1111-1183-0020 (Other Identifier: UTN) – A Phase 1, Randomized, Open-label, Crossover Study to Assess Food Effect on Single Oral Dose Administration of TAK-385 Final Formulation in Premenopausal Healthy Adult Women – ClinicalTrials.gov (NCT02792062). Stand des Eintrags: 18.12.2017. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02792062">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02792062</a>	A1
22	NCT02655237	Takeda (2016): TAK-385/CCT-002 U1111-1178-0989 (Registry Identifier: WHO) JapicCTI-163128 (Registry Identifier: JapicCTI) – A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral TAK-385 40 mg Compared With Leuprorelin in the Treatment of Uterine Fibroids – ClinicalTrials.gov (NCT02655237). Stand des Eintrags: 22.03.2019. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02655237">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02655237</a>	A1
23	NCT02655224	Takeda (2016): TAK-385-3008 U1111-1178-1086 (Registry Identifier: WHO) JapicCTI-163127 (Registry Identifier: JapicCTI) – A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral TAK-385 40 mg in the Treatment of Pain Symptoms Associated With Uterine Fibroids – ClinicalTrials.gov (NCT02655224). Stand des Eintrags: 22.03.2019. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02655224">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02655224</a>	A1
24	NCT02396147	Takeda (2015): TAK-385-1010 U1111-1165-3720 (Registry Identifier: WHO) – A Phase 1, Open-Label, Randomized, Three-Way Crossover Study Evaluating the Relative Bioavailability and Effect of Food on TAK-385 Tablet Formulations in Healthy Subjects – ClinicalTrials.gov (NCT02396147). Stand des Eintrags: 25.07.2016. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02396147">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02396147</a>	A1
25	NCT02252354	Takeda (2014): TAK-385-1009 2014-001564-35 (EudraCT Number) U1111-1159-5663 (Registry Identifier: WHO) 14/WA/1087 (Registry Identifier: NRES) – An Open-Label, Single-Centre, Two Part Phase I Mass Balance Study to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Absolute Bioavailability of Orally Administered [14C]-TAK-385 in Healthy Male Subjects – ClinicalTrials.gov (NCT02252354). Stand des Eintrags: 27.10.2016. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02252354">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02252354</a>	A1

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
26	NCT04523207	Janssen Research & Development, LLC (2020): CR108875 56021927PCR2041 (Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC) – A Multi-center, Open-label, Single-arm Phase 2 Study of the Adjuvant Treatment of Apalutamide and Androgen Deprivation Therapy (ADT) in Treatment-naïve Participants Who Have Undergone Radical Prostatectomy (RP) for Non-metastatic Prostate Cancer and Who Are at High Risk for Metastases – ClinicalTrials.gov (NCT04523207). Stand des Eintrags: 13.09.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04523207">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04523207</a>	A1
27	NCT02141659	Takeda (2014): TAK-385/TB-AK160108 U1111-1156-6034 (Registry Identifier: WHO) – A Phase 1, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of TAK-385 Alone in Hormone Treatment-naïve Japanese Patients With Non-metastatic Prostate Cancer – ClinicalTrials.gov (NCT02141659). Stand des Eintrags: 19.11.2018. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02141659">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02141659</a>	A1
28	NCT02135445	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (2014): C27003 Merge to Takeda U1111-1152-9537 (Other Identifier: World Health Organization) 2013-005002-53 (EudraCT Number) 14/LO/1052 (Registry Identifier: NRES) – A Phase 2, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Evaluating the Safety and Efficacy of TAK-385, an Oral Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Antagonist, for Patients With Localized Prostate Cancer Requiring Neoadjuvant and Adjuvant Androgen Deprivation Therapy With External Beam Radiation Therapy (EBRT) – ClinicalTrials.gov (NCT02135445). Stand des Eintrags: 13.04.2017. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02135445">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02135445</a>	A1
29	NCT03348670	Han Xu, M.D., Ph.D., FAPCR, Sponsor-Investigator, IRB Chair (2017): IND 168800 to be IND EXEMPT FWA00015357 (Registry Identifier: HHS, Human Protections Administrator) IRB00009424 (Registry Identifier: HHS, IRB) IORG0007849 (Registry Identifier: HHS, IORG) NPI – 1831468511 (Registry Identifier: HHS, Health Care Provider Individual) NPI – 1023387701 (Registry Identifier: HHS, Health Care Provider Organization) IND 168800 (Registry Identifier: FDA IND EXEMPT) – Explore the Relationship Between Single Nucleotide Polymorphisms and Abiraterone Response and Toxicity in Patients With Prostate Cancer. – ClinicalTrials.gov (NCT03348670). Stand des Eintrags: 31.08.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03348670">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03348670</a>	A1

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
30	NCT02093390	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (2014): C27005 U1111-1183-0138 (Registry Identifier: WHO) – A Phase 1, Open-Label, Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Multiple Oral Doses of Fluconazole and Atorvastatin on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of TAK-385 in Healthy Subjects – ClinicalTrials.gov (NCT02093390). Stand des Eintrags: 06.06.2016. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02093390">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02093390</a>	A1
31	NCT02083185	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (2014): C27002 U1111-1162-5028 (Registry Identifier: WHO) 172837 (Registry Identifier: HC-CTD) – A Phase 2, Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Oral GnRH Antagonist TAK-385, Together With a Leuprorelin Observational Cohort, in Patients With Prostate Cancer – ClinicalTrials.gov (NCT02083185). Stand des Eintrags: 09.05.2018. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02083185">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02083185</a>	A1
32	NCT01458301	Takeda (2011): TAK-385/CCT-101 U1111-1123-6890 (Registry Identifier: WHO) JapicCTI-111588 (Registry Identifier: JapicCTI) – A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study of the Efficacy and Safety of TAK-385 10, 20, and 40 mg (p.o.) in the Treatment of Endometriosis – ClinicalTrials.gov (NCT01458301). Stand des Eintrags: 25.02.2014. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01458301">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01458301</a>	A2
33	NCT01452659	Takeda (2011): TAK-385/CCT-001 U1111-1123-6815 (Registry Identifier: WHO) JapicCTI-111590 (Registry Identifier: JapicCTI) – A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study of the Efficacy and Safety of TAK-385 10, 20, and 40 mg (p.o.) in the Treatment of Uterine Fibroids – ClinicalTrials.gov (NCT01452659). Stand des Eintrags: 21.01.2013. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01452659">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01452659</a>	A1
34	NCT01452685	Takeda (2011): TAK-385/OCT-101 U1111-1123-6973 (Registry Identifier: WHO) JapicCTI-111589 (Registry Identifier: JapicCTI) – A Phase II, Multicenter, Long-term Extension Study to Compare the Safety and Efficacy of TAK-385 (10, 20, and 40 mg) Following Oral Administration for 12 Weeks or More in the Treatment of Endometriosis – ClinicalTrials.gov (NCT01452685). Stand des Eintrags: 08.05.2014. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01452685">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01452685</a>	A2
35	NCT05538689	University of Chicago (2022): IRB22-0282 – Surgical Myomectomy Followed by Oral Myfembree Versus Standard of Care Trial. – ClinicalTrials.gov (NCT05538689). Stand des Eintrags: 22.03.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05538689">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05538689</a>	A1

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
36	NCT04423211	ECOG-ACRIN Cancer Research Group (2020): EA8191 NCI-2020-02686 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) EA8191 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) EA8191 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) – Phase III Study of Local or Systemic Therapy Intensification Directed by PET in Prostate Cancer Patients With Post-Prostatectomy Biochemical Recurrence (INDICATE) – ClinicalTrials.gov (NCT04423211). Stand des Eintrags: 24.07.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04423211">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04423211</a>	A1
37	NCT05050084	NRG Oncology (2021): NRG-GU010 NCI-2021-08760 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) NRG-GU010 (Other Identifier: NRG Oncology) NRG-GU010 (Other Identifier: CTEP) U10CA180868 (U.S. NIH Grant/Contract) – Parallel Phase III Randomized Trials of Genomic-Risk Stratified Unfavorable Intermediate Risk Prostate Cancer: De-Intensification and Intensification Clinical Trial Evaluation (GUIDANCE) – ClinicalTrials.gov (NCT05050084). Stand des Eintrags: 21.09.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05050084">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05050084</a>	A1
38	NCT03744507	Myovant Sciences GmbH (2018): MVT-601-034 2018-001367-22 (EudraCT Number) – A Prospective Observational Study of Bone Mineral Density in Women With Uterine Fibroids or Endometriosis – ClinicalTrials.gov (NCT03744507). Stand des Eintrags: 10.11.2020. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03744507">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03744507</a>	A1
39	NCT06059118	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2023): J2326 IRB00340678 (Other Identifier: JHM IRB) – Repeat Difluoromethylornithine and High Dose Testosterone With Enzalutamide in Asymptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The APEX (Androgen and Polyamine Elimination Alternating With Xtandi) Trial – ClinicalTrials.gov (NCT06059118). Stand des Eintrags: 28.09.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06059118">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06059118</a>	A1
40	NCT04787744	VA Office of Research and Development (2021): ONCA-026-20S CX002277-01 (Other Grant/Funding Number: VA Clinical Science Research & Development) – Veterans Affairs Seamless Phase II/III Randomized Trial of STANDARD Systemic theRapy With or Without PET-directed Local Therapy for OligoRecurrent Prostate Cancer (VA STARPORT) – ClinicalTrials.gov (NCT04787744). Stand des Eintrags: 06.09.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04787744">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04787744</a>	A1

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
41	NCT05189457	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2021): MCC-21139 – A Phase IIA Study of Sequential ("First Strike, Second Strike") Therapies, Modeled on Evolutionary Dynamics of Anthropocene Extinctions, for High Risk Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer – ClinicalTrials.gov (NCT05189457). Stand des Eintrags: 22.09.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05189457">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05189457</a>	A1
42	NCT05628363	Washington University School of Medicine (2022): 202211121 – Adaptive Stereotactic Body Radiation Therapy to the Prostate and Pelvic Nodes With Simultaneous Integrated Boost to the MR-detected Nodule for Patients With High-risk and Unfavorable Intermediate-risk Prostate Cancer – ClinicalTrials.gov (NCT05628363). Stand des Eintrags: 26.04.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05628363">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05628363</a>	A1
43	NCT05241860	Alliance for Clinical Trials in Oncology (2022): A032101 U10CA180821 (U.S. NIH Grant/Contract) NCI-2021-13974 (Registry Identifier: NCI Clinical Trial Reporting Program) – A Phase 2 Trial of ADT Interruption in Patients Responding Exceptionally to AR-Pathway Inhibitor in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (MHSPC): A-DREAM – ClinicalTrials.gov (NCT05241860). Stand des Eintrags: 01.06.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05241860">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05241860</a>	A1
<b>EU Clinical Trials Register (EU-CTR)</b>			
44	2017-004066-10	Myovant Sciences GmbH (2018): MVT-601-3103 – SPIRIT EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Extension Study to Evaluate Relugolix Co-administered with Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Endometriosis-Associated Pain – EU-CTR (2017-004066-10). [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004066-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004066-10</a>	A5
45	2018-001368-43	Myovant Sciences GmbH (2018): MVT-601-035 – An International Phase 3 Double-Blind, Placebo-controlled, Randomized Withdrawal Study of Relugolix Co-administered with Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids – EU-CTR (2018-001368-43). [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001368-43">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001368-43</a>	A1

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
46	2017-003310-74	Myovant Sciences GmbH (2017): MVT-601-3003 – LIBERTY EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Long-Term Efficacy and Safety Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids – EU-CTR (2017-003310-74). [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003310-74">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003310-74</a>	A1
47	2016-005113-50	Myovant Sciences GmbH (2017): MVT-601-3002 – LIBERTY 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids – EU-CTR (2016-005113-50). [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005113-50">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005113-50</a>	A1
48	2016-003727-27	Myovant Sciences GmbH c/o Vischer AG (2017): MVT-601-3001 – LIBERTY 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids – EU-CTR (2016-003727-27). [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003727-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003727-27</a>	A1
49	2017-000160-15	Myovant Sciences GmbH (2017): MVT-601-3201 – HERO: A Multinational Phase 3 Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men with Advanced Prostate Cancer – EU-CTR (2017-000160-15). [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000160-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000160-15</a>	A1
<b>WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)</b>			
50	ChiCTR2300074285	Clinical Trial Center of Third Xiangya Hospital of Central South University (8-03): Randomised, double-blind, dose-escalation Phase I clinical study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamic profile of LY01021 single dose in healthy subjects – WHO ICTRP (ChiCTR2300074285). Stand des Eintrags: 07.08.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300074285">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300074285</a>	A1
51	JPRN-jRCTs051230078	Kawahara Naoki (2023): The clinical trial of alternative Relugolix administration for uterine myoma prior to surgical treatment: a study protocol for Non-Adverse Relugolix Administration study – NARA study – WHO ICTRP (JPRN-jRCTs051230078). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051230078">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051230078</a>	A1

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
52	JPRN-jRCT2071230042	Watanabe Sho (2023): Phase I/II clinical study to determine the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of multiple doses of AKP-022 or Relugolix in healthy Japanese premenopausal female subjects – WHO ICTRP (JPRN-jRCT2071230042). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2071230042">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2071230042</a>	A1
53	NCT05862272	Myovant Sciences GmbH (2023): MVT-601A-006 – A Phase 3B, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate Bone Mineral Density With Long-Term Use of Relugolix Combination Tablet in Premenopausal Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids or Moderate to Severe Pain Associated With Endometriosis – WHO ICTRP (NCT05862272). Stand des Eintrags: 02.09.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05862272">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05862272</a>	A4
54	JPRN-jRCTs031220707	Izumi Gentaro (2023): Single arm study of the therapeutic efficacy and side effects of a half dose (every other day) of 40 mg of Relugolix in endometriosis or uterine fibroids – WHO ICTRP (JPRN-jRCTs031220707). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031220707">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031220707</a>	A5
55	JPRN-jRCTs031220684	Hirota Yasushi (2023): Single arm study to evaluate the efficacy and safety of Relugolix in women with symptomatic adenomyosis – WHO ICTRP (JPRN-jRCTs031220684). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031220684">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031220684</a>	A5
56	NCT05765500	Dana-Farber Cancer Institute (2023): 22-599 – RecoverPC: A Phase 2 Study of RELugolix Versus GnRH Agonist Quality of Life (QOL) and Testosterone reCOVERY in Men With Prostate Cancer – WHO ICTRP (NCT05765500). Stand des Eintrags: 01.03.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05765500">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05765500</a>	A1
57	NCT05739123	Myovant Sciences GmbH (2023): MVT-601A-002 – Relugolix Pregnancy Registry: An Observational Study of the Safety of Relugolix-Containing Therapy Exposure in Pregnant Women and Their Offspring – WHO ICTRP (NCT05739123). Stand des Eintrags: 05.06.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05739123">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05739123</a>	A1
58	NCT05739136	Myovant Sciences GmbH (2023): MVT-601A-003 – MYFEMBREE®: A Retrospective Cohort Study Using an Administrative Healthcare Database to Assess Pregnancy Outcomes in Women Treated With Relugolix Combination Therapy – WHO ICTRP (NCT05739136). Stand des Eintrags: 01.04.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05739136">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05739136</a>	A4

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
59	NCT05679388	University of Chicago (2022): IRB22-1150 – A Phase Ib Study of Extending Relugolix Dosing Intervals Through Addition of the CYP3A4 and Pg-P Inhibitor Itraconazole or Ritonavir in Prostate Cancer Patients – WHO ICTRP (NCT05679388). Stand des Eintrags: 06.03.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05679388">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05679388</a>	A1
60	NCT05605964	Myovant Sciences GmbH (2022): MVT-601-056 – Relugolix Versus Leuprolide in Patients With Prostate Cancer: A Randomized, Open-Label Study to Assess Major Adverse Cardiovascular Events (REPLACE-CV) – WHO ICTRP (NCT05605964). Stand des Eintrags: 03.10.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05605964">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05605964</a>	A1
61	NCT05467176	Myovant Sciences GmbH (2022): MVT-601-058 – A Multi-Center, Prospective, Observational Study of Patients Being Treated With ORGOVYX – WHO ICTRP (NCT05467176). Stand des Eintrags: 03.10.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05467176">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05467176</a>	A1
62	NCT05320406	Emory University (2022): NCI-2022-00117 P30CA138292 RAD5484-21 STUDY00003654 – Mechanism and Predictors of Cardiotoxicity After Prostate Cancer Treatment: A Parallel Cohort and Randomized Trial Comparing Radiation Alone, Radiation Plus Leuprolide, and Radiation Plus Relugolix – WHO ICTRP (NCT05320406). Stand des Eintrags: 02.06.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05320406">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05320406</a>	A1
63	JPRN-jRCTs031210564	Kitade Mari (2022): Nil known – A Multicenter, Randomized, Parallel-Group, Controlled Trial of the Utility of Preoperative Administration of Relugolix in Laparoscopic myomectomy – MyLacRstudy – WHO ICTRP (JPRN-jRCTs031210564). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031210564">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031210564</a>	A1
64	JPRN-UMIN000045607	HORAC Grand Front Osaka Clinic (2021): Efficacy of reulgolix in controlled ovarian stimulation cycles – Efficacy of reulgolix in controlled ovarian stimulation cycles – WHO ICTRP (JPRN-UMIN000045607). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000045607">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000045607</a>	A4

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
65	NCT05053152	NRG Oncology (2021): NCI-2021-09164 NRG-GU011 U10CA180868 – A Phase II Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of PROstate OligoMETastatic RadiotHERapy With or Without ANdrogen Deprivation Therapy in Oligometastatic Prostate Cancer (NRG Promethean) – WHO ICTRP (NCT05053152). Stand des Eintrags: 03.10.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05053152">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05053152</a>	A1
66	NCT05050084	NRG Oncology (2021): NCI-2021-08760 NRG-GU010 U10CA180868 – Parallel Phase III Randomized Trials of Genomic-Risk Stratified Unfavorable Intermediate Risk Prostate Cancer: De-Intensification and Intensification Clinical Trial Evaluation (GUIDANCE) – WHO ICTRP (NCT05050084). Stand des Eintrags: 03.10.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05050084">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05050084</a>	A1
67	NCT04978688	Myovant Sciences GmbH (2021): MVT-601-1001 – A Randomized Open Label Study to Evaluate the Safety, PK, and PD of Relugolix Alone and Relugolix Combined With Hormonal Add-Back Therapy for 6 Weeks in Healthy Premenopausal Female Subjects – WHO ICTRP (NCT04978688). Stand des Eintrags: 02.08.2021. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04978688">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04978688</a>	A1
68	NCT04787744	VA Office of Research and Development (2021): CX002277-01 ONCA-026-20S – Veterans Affairs Seamless Phase II/III Randomized Trial of STAndard Systemic theRapy With or Without PET-directed Local Therapy for OligoRecurrent Prostate Cancer (VA STARPORT) – WHO ICTRP (NCT04787744). Stand des Eintrags: 01.09.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04787744">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04787744</a>	A1
69	NCT04756037	Myovant Sciences GmbH (2021): MVT-601-050 – A Phase 3, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Contraceptive Efficacy of Relugolix Combination Therapy in Women With Uterine Fibroids or Endometriosis Who Are 18 to 50 Years of Age and at Risk for Pregnancy – WHO ICTRP (NCT04756037). Stand des Eintrags: 02.09.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04756037">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04756037</a>	A4

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
70	NCT04714554	Myovant Sciences GmbH (2021): MVT-601-054 – A Two-Part, Open-Label, Fixed-Sequence, Two-Period Crossover Study to Assess the Effects of Erythromycin on the Pharmacokinetics of Relugolix, Estradiol, and Norethindrone After Administration of the Relugolix/Estradiol/Norethindrone Acetate Fixed-Dose Combination Tablet in Healthy Postmenopausal Women and on the Pharmacokinetics of Relugolix After Administration of a Single 120-mg Dose in Healthy Adult Men – WHO ICTRP (NCT04714554). Stand des Eintrags: 01.09.2021. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04714554">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04714554</a>	A1
71	NCT04666129	Myovant Sciences GmbH (2020): MVT-601-049 – A Phase 1, Three-Part, Open-Label, Parallel-Cohort Safety and Tolerability Study of Relugolix in Combination With Abiraterone Acetate Plus a Corticosteroid, Apalutamide, or Docetaxel With or Without Prednisone in Men With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer or Non-Metastatic or Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer – WHO ICTRP (NCT04666129). Stand des Eintrags: 01.09.2022. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04666129">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04666129</a>	A1
72	NCT04523207	Janssen Research & Development, LLC (2020): CR108875 56021927PCR2041 – A Multi-center, Open-label, Single-arm Phase 2 Study of the Adjuvant Treatment of Apalutamide and Androgen Deprivation Therapy (ADT) in Treatment-naïve Participants Who Have Undergone Radical Prostatectomy (RP) for Non-metastatic Prostate Cancer and Who Are at High Risk for Metastases – WHO ICTRP (NCT04523207). Stand des Eintrags: 02.09.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04523207">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04523207</a>	A1
73	NCT04423211	ECOG-ACRIN Cancer Research Group (2020): U10CA180820 NCI-2020-02686 EA8191 – Phase III Study of Local or Systemic Therapy Intensification Directed by PET in Prostate Cancer Patients With Post-Prostatectomy Biochemical Recurrence (INDICATE) – WHO ICTRP (NCT04423211). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04423211">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04423211</a>	A1
74	NCT03931915	ASKA Pharmaceutical Co., Ltd. (2019): TAK-385/3-A – Phase III Clinical Study to Evaluate Efficacy and Safety of TAK-385 40 mg Compared With Leuprorelin in Patients With Endometriosis – WHO ICTRP (NCT03931915). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03931915">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03931915</a>	A2
75	JPRN-jRCT2080224650	NCT03931915 JapicCTI-194722 – WHO ICTRP (JPRN-jRCT2080224650). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224650">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224650</a>	A2

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
76	2018-001368-43	Myovant Sciences GmbH (2018): MVT-601-035 2018-001368-43-CZ – An International Phase 3 Double-Blind, Placebo-controlled, Randomized Withdrawal Study of Relugolix Co-administered with Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids – WHO ICTRP (2018-001368-43). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001368-43-HU">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001368-43-HU</a>	A1
77	2018-001368-43	Myovant Sciences GmbH (2018): MVT-601-035 – An International Phase 3 Double-Blind, Placebo-controlled, Randomized Withdrawal Study of Relugolix Co-administered with Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids – Liberty RWS – WHO ICTRP (2018-001368-43). Stand des Eintrags: 08.08.2022. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001368-43-CZ">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001368-43-CZ</a>	A1
78	NCT03744507	Myovant Sciences GmbH (2018): 2018-001367-22 MVT-601-034 – A Prospective Observational Study of Bone Mineral Density in Women With Uterine Fibroids or Endometriosis – WHO ICTRP (NCT03744507). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03744507">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03744507</a>	A1
79	NCT03751124	Myovant Sciences GmbH (2018): MVT-601-035 2018-001368-43 – An International Phase 3 Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Withdrawal Study of Relugolix With Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids – WHO ICTRP (NCT03751124). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03751124">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03751124</a>	A1
80	2017-004066-10	Myovant Sciences GmbH (2018): MVT-601-3103 – SPIRIT EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Endometriosis-Associated Pain – SPIRIT EXTENSION – WHO ICTRP (2017-004066-10). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004066-10-ES">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004066-10-ES</a>	A5

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
81	2016-003727-27	MYOVANT SCIENCES GMBH (2018): ISRCTN00000000 MVT-601-3001 NCT03049735 2016-003727-27-PL – LIBERTY 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids – Efficacy and Safety to Evaluate Relugolix with Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated with U – WHO ICTRP (2016-003727-27). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003727-27-IT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003727-27-IT</a>	A1
82	NCT03412890	Myovant Sciences GmbH (2018): 2017-003310-74 MVT-601-3003 – LIBERTY EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Long-Term Efficacy and Safety Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered With Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids – WHO ICTRP (NCT03412890). Stand des Eintrags: 02.06.2021. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412890">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412890</a>	A1
83	2016-003727-27	Myovant Sciences GmbH (2017): NCT03049735 MVT-601-3001 2016-003727-27-GB – LIBERTY 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids – WHO ICTRP (2016-003727-27). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003727-27-PL">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003727-27-PL</a>	A1
84	2016-003727-27	Myovant Sciences GmbH c/o Vischer AG (2017): MVT-601-3001 – LIBERTY 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids – WHO ICTRP (2016-003727-27). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003727-27-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003727-27-DE</a>	A1
85	2016-005113-50	Myovant Sciences GmbH (2017): MVT-601-3002 – LIBERTY 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids – WHO ICTRP (2016-005113-50). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005113-50-HU">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005113-50-HU</a>	A1

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
86	2016-003727-27	Myovant Sciences GmbH c/o Vischer AG (2017): MVT-601-3001 NCT03049735 – LIBERTY 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids – WHO ICTRP (2016-003727-27). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003727-27-GB">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003727-27-GB</a>	A1
87	NCT03085095	Myovant Sciences GmbH (2017): 2017-000160-15 MVT-601-3201 – HERO: A Multinational Phase 3 Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men With Advanced Prostate Cancer – WHO ICTRP (NCT03085095). Stand des Eintrags: 07.09.2021. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085095">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085095</a>	A1
88	NCT03049735	Myovant Sciences GmbH (2017): 2016-003727-27 MVT-601-3001 – LIBERTY 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co-Administered With and Without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids – WHO ICTRP (NCT03049735). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03049735">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03049735</a>	A1
89	NCT03103087	Myovant Sciences GmbH (2017): 2016-005113-50 MVT-601-3002 – LIBERTY 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co-Administered With and Without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids – WHO ICTRP (NCT03103087). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03103087">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03103087</a>	A1
90	NCT02792062	Takeda (2016): JapicCTI-163273 U1111-1183-0020 TAK-385-1011 – A Phase 1, Randomized, Open-label, Crossover Study to Assess Food Effect on Single Oral Dose Administration of TAK-385 Final Formulation in Premenopausal Healthy Adult Women – WHO ICTRP (NCT02792062). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02792062">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02792062</a>	A1

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
91	JPRN-jRCT2080223218	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LTD. (2016): JapicCTI-163273 – A Phase 1, Randomized, Open-label, Crossover Study to Assess Food Effect on Single Oral Dose Administration of TAK-385 Final Formulation in Premenopausal Healthy Adult Women – WHO ICTRP (JPRN-jRCT2080223218). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223218">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223218</a>	A1
92	JPRN-jRCT2080223074	Takeda Pharmaceutical Company Limited (2016): JapicCTI-163128 – A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral TAK-385 40 mg compared with Leuprorelin in the Treatment of Uterine Fibroids – WHO ICTRP (JPRN-jRCT2080223074). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223074">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223074</a>	A1
93	JPRN-jRCT2080223073	Takeda Pharmaceutical Company Limited (2016): JapicCTI-163127 – A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral TAK-385 40 mg in the Treatment of Pain Symptoms associated with Uterine Fibroids – WHO ICTRP (JPRN-jRCT2080223073). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223073">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223073</a>	A1
94	NCT02655224	Takeda (2016): U1111-1178-1086 JapicCTI-163127 TAK-385-3008 – A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral TAK-385 40 mg in the Treatment of Pain Symptoms Associated With Uterine Fibroids – WHO ICTRP (NCT02655224). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02655224">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02655224</a>	A1
95	NCT02655237	Takeda (2016): U1111-1178-0989 JapicCTI-163128 TAK-385/CCT-002 – A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral TAK-385 40 mg Compared With Leuprorelin in the Treatment of Uterine Fibroids – WHO ICTRP (NCT02655237). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02655237">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02655237</a>	A1
96	NCT02396147	Takeda (2015): U1111-1165-3720 TAK-385-1010 – A Phase 1, Open-Label, Randomized, Three-Way Crossover Study Evaluating the Relative Bioavailability and Effect of Food on TAK-385 Tablet Formulations in Healthy Subjects – WHO ICTRP (NCT02396147). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02396147">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02396147</a>	A1

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
97	NCT02252354	Takeda (2014): 2014-001564-35 14/WA/1087 TAK-385-1009 U1111-1159-5663 – An Open-Label, Single-Centre, Two Part Phase I Mass Balance Study to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Absolute Bioavailability of Orally Administered [14C]-TAK-385 in Healthy Male Subjects – WHO ICTRP (NCT02252354). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02252354">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02252354</a>	A1
98	NCT02141659	Takeda (2014): U1111-1156-6034 TAK-385/TB-AK160108 – A Phase 1, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of TAK-385 Alone in Hormone Treatment-naïve Japanese Patients With Non-metastatic Prostate Cancer – WHO ICTRP (NCT02141659). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141659">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141659</a>	A1
99	JPRN-jRCT2080222485	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LTD. (2014): JapicCTI-142536 – A Phase 1, Randomized, Open-Label Study of TAK-385, an Oral Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Antagonist in Japanese Patients With Androgen Deprivation Treatment-Naïve Nonmetastatic Prostate Cancer – WHO ICTRP (JPRN-jRCT2080222485). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222485">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222485</a>	A1
100	NCT02135445	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (2014): 2013-005002-53 U1111-1152-9537 14/LO/1052 C27003 Merge to Takeda – A Phase 2, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Evaluating the Safety and Efficacy of TAK-385, an Oral Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Antagonist, for Patients With Localized Prostate Cancer Requiring Neoadjuvant and Adjuvant Androgen Deprivation Therapy With External Beam Radiation Therapy (EBRT) – WHO ICTRP (NCT02135445). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02135445">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02135445</a>	A1
101	NCT02093390	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (2014): U1111-1183-0138 C27005 – A Phase 1, Open-Label, Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Multiple Oral Doses of Fluconazole and Atorvastatin on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of TAK-385 in Healthy Subjects – WHO ICTRP (NCT02093390). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02093390">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02093390</a>	A1

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
102	NCT02083185	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (2014): C27002 172837 U1111-1162-5028 – A Phase 2, Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Oral GnRH Antagonist TAK-385, Together With a Leuprorelin Observational Cohort, in Patients With Prostate Cancer – WHO ICTRP (NCT02083185). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02083185">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02083185</a>	A1
103	NCT01452659	Takeda (2011): JapicCTI-111590 U1111-1123-6815 TAK-385/CCT-00 – A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study of the Efficacy and Safety of TAK-385 10, 20, and 40 mg (p.o.) in the Treatment of Uterine Fibroids – WHO ICTRP (NCT01452659). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01452659">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01452659</a>	A1
104	NCT01452685	Takeda (2011): TAK-385/OCT-101 JapicCTI-11589 U1111-1123-6973 – A Phase II, Multicenter, Long-term Extension Study to Compare the Safety and Efficacy of TAK-385 (10, 20, and 40 mg) Following Oral Administration for 12 Weeks or More in the Treatment of Endometriosis – WHO ICTRP (NCT01452685). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01452685">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01452685</a>	A2
105	NCT01458301	Takeda (2011): TAK-385/CCT-101 JapicCTI-111588 U1111-1123-6890 – A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study of the Efficacy and Safety of TAK-385 10, 20, and 40 mg (p.o.) in the Treatment of Endometriosis – WHO ICTRP (NCT01458301). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458301">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458301</a>	A2
106	JPRN-jRCT2080221549	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LTD. (2011): JapicCTI-111589 – A Phase II, multicenter, long-term extension study to compare the safety and efficacy of TAK-385 (10, 20, and 40 mg) following oral administration for 12 weeks or more in the treatment of endometriosis – WHO ICTRP (JPRN-jRCT2080221549). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080221549">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080221549</a>	A2
107	JPRN-jRCT2080221548	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LTD. (2011): JapicCTI-111588 – A Phase II, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the efficacy and safety of TAK-385 10, 20, and 40 mg (p.o.) in the treatment of endometriosis – WHO ICTRP (JPRN-jRCT2080221548). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080221548">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080221548</a>	A2

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
108	JPRN-jRCT2080221550	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LTD. (2011): JapicCTI-111590 – A Phase II, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the efficacy and safety of TAK-385 10, 20, and 40 mg (p.o.) in the treatment of uterine fibroids – WHO ICTRP (JPRN-jRCT2080221550). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 08.10.2023]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080221550">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080221550</a>	A1

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten

Tabelle 4-216 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPIRIT 1

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäres Ziel:</b></p> <p>Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der 24-wöchigen, oralen Einnahme von Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit Estradiol (E2) 1 mg und Norethisteronacetat (NETA) 0,5 mg (Relugolix-Kombinationstherapie) mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen mit mäßigen bis starken Schmerzen bei Endometriose.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung des Nutzens bei Dysmenorrhoe</li> <li>• Bestimmung des Nutzens bei nicht-menstruellen Beckenschmerzen (<i>Non-Menstrual Pelvic Pain</i>, NMPP)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung des Nutzens für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem Endometriosis Health Profile-30-Fragebogen (EHP-30-Fragebogen)</li> <li>• Bestimmung des Nutzens bei Dysmenorrhoe, gemessen anhand der numerischen Rating-Skala (NRS)</li> <li>• Bestimmung des Nutzens für NMPP, gemessen anhand der NRS</li> <li>• Bestimmung des Nutzens bei Gesamt-Beckenschmerz, gemessen anhand der NRS</li> <li>• Bestimmung des Nutzens bei Dyspareunie, gemessen anhand der NRS</li> <li>• Bestimmung des Nutzens hinsichtlich des protokollgemäßen Opioidbedarfs (Stufe 2) bei Endometriose-assoziierten Schmerzen, wie im elektronischen Tagebuch (eDiary) aufgezeichnet</li> <li>• Bestimmung des Nutzens hinsichtlich des protokollierten Analgetikabedarfs (Stufe 1 und Stufe 2) bei Endometriose-assoziierten Schmerzen, wie im elektronischen Tagebuch (eDiary) aufgezeichnet</li> <li>• Bestimmung des Nutzens der Relugolix-Kombinationstherapie im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die Funktion, gemessen anhand der Domäne „Schmerz“ des EHP-30-Fragebogens</li> <li>• Bestimmung der Ansprechrate bei Dysmenorrhoe</li> <li>• Bestimmung der Ansprechrate bei NMPP</li> <li>• Bestimmung der Veränderung der Dysmenorrhoe, gemessen anhand der NRS</li> <li>• Bestimmung der Veränderung der NMPP, gemessen anhand der NRS</li> <li>• Bestimmung der Veränderung des Gesamt-Beckenschmerzes, gemessen anhand der NRS</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung der Veränderung der Dyspareunie, gemessen anhand der NRS</li> <li>• Bestimmung der Veränderung des protokollierten Analgetikabedarfs (Stufe 1)</li> <li>• Bestimmung der Veränderung des protokollierten Opioidbedarfs (Stufe 2)</li> <li>• Bestimmung des Nutzens bei Dysmenorrhoe-bedingten funktionellen Einschränkungen (Subject Modified Biberoglu and Behrman-Skala (sB&amp;B-Skala))</li> <li>• Bestimmung des Nutzens bei NMPP-bezogenen funktionellen Einschränkungen (sB&amp;B-Skala)</li> <li>• Bestimmung des Nutzens in Bezug auf Dyspareunie-bedingte funktionelle Einschränkungen (sB&amp;B)</li> <li>• Bestimmung des Nutzens hinsichtlich des Schweregrads der Dysmenorrhoe erhoben mittels <i>Patient Global Assessment</i> (PGA)</li> <li>• Bestimmung des Nutzens hinsichtlich des Schweregrads der NMPP erhoben mittels PGA</li> <li>• Bestimmung des Nutzens hinsichtlich des Schweregrads der Schmerzen erhoben mittels PGA</li> <li>• Bestimmung des Nutzens hinsichtlich der funktionellen Beeinträchtigung erhoben mittels PGA</li> <li>• Bestimmung des Nutzens hinsichtlich der Dysmenorrhoe erhoben mittels <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC)</li> <li>• Bestimmung des Nutzens hinsichtlich der NMPP erhoben mittels PGIC</li> <li>• Bestimmung des Nutzens hinsichtlich der Dyspareunie erhoben mittels PGIC</li> <li>• Bestimmung des Nutzens für die mit der Endometriose assoziierte Lebensqualität</li> <li>• Auswirkungen der Endometriose auf das ergänzende Modul „Berufstätigkeit“ des EHP-30-Fragebogens</li> <li>• Lebensqualität beurteilt anhand des EQ-5D-5L</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>SPIRIT 1 ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Phase-3-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit der oralen Einnahme von Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg bei Patientinnen mit Endometriose-assoziierten Schmerzen untersucht.</p> <p>Etwa 600 Patientinnen mit Endometriose-assoziierten Schmerzen sollten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 randomisiert werden, um 40 mg Relugolix in Kombination mit 1 mg E2 und 0,5 mg NETA (Gruppe A; im Folgenden als Relugolix + E2/NETA-Gruppe bezeichnet, Anzahl der Patientinnen (N) ≈ 200), oder 40 mg Relugolix (Monotherapie) einmal täglich über 12 Wochen, gefolgt von 40 mg Relugolix einmal täglich in Kombination mit 1 mg E2 und 0,5 mg NETA für 12 Wochen (Gruppe B; im Folgenden als „Relugolix + verzögert E2/NETA-Gruppe bezeichnet, Anzahl der Patientinnen (N) ≈ 200) oder Placebo für</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>24 Wochen (Gruppe C, Anzahl der Patientinnen <math>N \approx 200</math>) zu erhalten.</p> <p>Die Randomisierung wurde nach geografischer Region (Nordamerika vs. Rest der Welt) und Zeit seit Diagnosestellung (<math>&lt; 5</math> oder <math>\geq 5</math> Jahre) stratifiziert.</p> <p>Insgesamt wurden 638 Patientinnen in einem Verhältnis von 1:1:1 wie folgt randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relugolix + E2/NETA: 212 Patientinnen</li> <li>• Relugolix + verzögert E2/NETA: 213 Patientinnen</li> <li>• Placebo: 213 Patientinnen</li> </ul>
<b>3b</b>	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Zur Ergänzung des Originalprotokolls vom 12.06.2017 wurde am 12.03.2018 ein Amendment eingereicht. Das vorrangige Ziel des Amendments war die Aufnahme zusätzlicher Patient Global Assessments (PGAs) für Dysmenorrhoe und nicht-menstruelle Beckenschmerzen beim Screening und allen geplanten Visiten um zusätzliche Anker für die ko-primären Endpunkte einzubeziehen. Zusätzlich wurden demgemäß korrespondierende sekundäre Ziele und Endpunkte für die neuen PGAs hinzugefügt.</p> <p>Darüber hinaus erfolgten Änderungen der Zeitfenster für den Screening-Visite und die Run-In-Phase. Dabei wurde das Zeitfenster für den Screening-Besuch von 2 auf 15 Tage erhöht, um mehr Zeit für die Screening-Prozedur zu schaffen und die Terminwünsche der Patientinnen zu berücksichtigen. Die maximale Dauer der Run-In-Phase wurde von bis zu 42 Tagen (35 Tage + 7 Tage) auf bis zu 70 Tage erhöht, falls dies aufgrund logistischer Gründe oder zur Erreichung von mindestens 3 Dysmenorrhoe-Scores während der Run-In-Phase nötig sein sollte. Dementsprechend wurden die Kriterien für den Studieneinschluss dahingehend ergänzt, dass für Patientinnen, für die weniger als 3 Dysmenorrhoe-Scores während Tag 1– 35 der Run-In-Phase erfasst wurden, Dysmenorrhoe-Scores zwischen Tag 36 bis Tag 70 der Run-In-Phase bis zum Erreichen von 3 Dysmenorrhoe-Scores zur Bewertung der Eignung miteingeschlossen werden. Darüber hinaus wurden weitere Änderungen der Kriterien zur Studienteilnahme vorgenommen und die Einschlusskriterien wie folgt geändert. Es erfolgte eine Reduktion der benötigten Anzahl der aufeinander folgenden regelmäßige Menstruationsperioden direkt vor der Randomisierung von 3 auf 2, um die Zeit bis zur randomisierten Behandlung für die Patientinnen zu verkürzen, die die hormonelle Wash-Out-Phase abgeschlossen haben. Zudem erfolgte eine Anpassung in der Formulierung zur Dauer der vorausgesetzten Verhütung, um Konsistenz mit Abschnitt 4.7 des Studienprotokolls zu schaffen. Außerdem wurde die Formulierung zweier Ausschlusskriterien zum Zweck einer verbesserten Verständlichkeit angepasst.</p> <p>Des Weiteren erfolgten Änderungen der hinsichtlich der Zeitpunkte für bestimmte Untersuchungen. Der Zeitraum für eine Durchführung des DXA-Scans, der Mammographie und der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Endometrium-Biopsie wurde von der Run-In-Phase um den Screening-Zeitraum erweitert, sodass diese Untersuchungen früher erfolgen konnten. Um eine Wiederholung eines DXA-Scans zu vermeiden, wenn kürzlich bereits ein Scan erfolgt war, wurde zudem ergänzt, dass ein DXA-Scan im Rahmen der Visite nach Studienabbruch nicht notwendig ist, wenn diese innerhalb von 4 Wochen nach dem in Woche 12 durchgeführten DXA-Scan erfolgte.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterzeichnung der Einwilligungserklärung vor dem Screening;</li> <li>• Frauen vor der Menopause im Alter von 18 bis 50 Jahren;</li> <li>• zwei aufeinander folgende regelmäßige Menstruationsperioden (21–35 Tage lang) direkt vor der Randomisierung;</li> <li>• Einverständnis der ausschließlichen Nutzung präspezifizierter Analgetika, sowie keine Intoleranz gegenüber diesen;</li> <li>• Diagnose einer Endometriose; innerhalb von 10 Jahren chirurgische oder direkt visualisierte und/ oder histologische Bestätigung einer Endometriose, z. B. während einer Laparoskopie oder Laparotomie;</li> <li>• Während des Screenings bestätigte moderate, starke oder sehr starke Schmerzen während der letzten Menstruation und für <i>Non Menstrual Pelvic Pain</i> (NMPP) im letzten Monat;</li> <li>• Während der Run-In-Phase mind. an 24 Tagen Ergebnisse im elektronischen Tagebuch eingetragen;</li> <li>• Während der Run-In-Phase (35–70 Tage vor der Behandlungsperiode) eine Dysmenorrhoe mit einem Score <math>\geq 4</math> auf der Numerischen Ratingskala (NRS) an mind. 2 Tagen und <ul style="list-style-type: none"> <li>○ einem mittleren NMPP NRS-Score <math>\geq 2,5</math> oder</li> <li>○ einem mittlerer NMPP NRS-Score <math>\geq 1,25</math> und NMPP NRS-Score <math>\geq 5</math> an <math>\geq 4</math> Tagen</li> </ul> </li> <li>• Menstruation an mind. 3 Tagen während der Run-In-Phase;</li> <li>• Bei der Patientin waren innerhalb der Studie und des Follow-up keine gynäkologischen oder andere chirurgischen Interventionen zur Behandlung der Endometriose geplant und gewünscht;</li> <li>• Hatte einen negativen Urinschwangerschaftstest zur Baseline-Visite;</li> <li>• Stimmt einer Kontrazeption während der Studie und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zu. Speziell wurde zugestimmt, eine nicht-hormonelle Empfängnisverhütung, sowohl während des Screeningzeitraums, der Run-In-Phase sowie des Behandlungszeitraums und 30 Tage nach Behandlungsende konsistent anzuwenden. Die Patientin musste jedoch keine bestimmte nicht-hormonelle</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Empfängnisverhütung anwenden, wenn Folgendes zutraf:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Hatte einen Sexualpartner, der mind. sechs Monate vor dem Screeningzeitraum vasktomiert wurde;</li> <li>Hatte einen bilateralen Tubenverschluss (einschließlich Ligations- und Blockierungsmethoden wie Essure™) mindestens vier Monate vor der ersten Screening-Visite;</li> <li>war mit Männern nicht sexuell aktiv; periodische Beziehungen mit Männern erforderten die Anwendung einer nicht-hormonellen Empfängnisverhütung;</li> <li>Praktiziert totale Abstinenz als Lebensstil. Periodische Abstinenz wird nicht akzeptiert;</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eine adäquate Endometriumbiopsie (Aspirationsbiopsie) wurde während des Screeningzeitraums durchgeführt, wobei die Ergebnisse keine klinisch signifikante Endometriumphathologie (Hyperplasie, Polyp oder Endometriumkarzinom) zeigten; wenn die Patientin zum Zeitpunkt der Baseline-Visite <math>\geq 39</math> Jahre alt war, musste diese ein unauffälliges Mammogramm während des Screeningzeitraums oder innerhalb von sechs Monaten vor dem Screeningzeitraum aufweisen.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vorgeschichte chronischer Beckenschmerzen, die nicht durch Endometriose verursacht werden;</li> <li><math>\geq 4</math> laparoskopische oder offene abdominale oder pelvine chirurgische Eingriffe im Zusammenhang mit Endometriose;</li> <li>Während der Run-In-Phase eine Verbesserung im NMPP: „viel besser“ im <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC) für NMPP;</li> <li>Chronische oder häufige Schmerzen aufgrund einer anderen Erkrankung als Endometriose, die mit Opioiden behandelt werden oder den Gebrauch von Analgetika für <math>\geq 7</math> Tage pro Monat erfordert;</li> <li>Chirurgische Interventionen zur Behandlung der Endometriose in den letzten drei Monaten vor dem Screening;</li> <li>Klinisch signifikante gynäkologische Erkrankung außer Endometriose, die während des Screenings oder der Run-in-Phase mittels transvaginalen Ultraschalls oder Endometriumbiopsie festgestellt wird;</li> <li>Vorgeschichte eines Nicht-Ansprechens des NMPP oder der Dysmenorrhoe auf GnRH-Rezeptoragonisten, GnRH-Rezeptorantagonisten oder auf Depot-Medroxyprogesteronacetat; ein teilweises Ansprechen auf diese Medikamente war kein Ausschlusskriterium.</li> <li>Unerklärbare vaginale Blutungen außerhalb der Menstruationsperiode, die an <math>&gt; 4</math> Tagen außerhalb dieser Periode auftreten;</li> <li>Körpergewicht, welches die Gewichtsgrenze des DXA-Scanners überschreitet oder ein Zustand, der eine adäquate DXA-Messung an der Lendenwirbelsäule und</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>am proximalen Femur ausschloss (z. B. bilateraler Hüftersatz oder Wirbelsäulenbeschläge an der Lendenwirbelsäule);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Z-Score für die Knochenmineraldichte &lt; -2,0 gemessen an der Wirbelsäule, an der gesamten Hüfte oder am Schenkelhals;</li> <li>• Gastrointestinale Erkrankungen, die die Absorption oder gastrointestinale Motilität beeinträchtigen;</li> <li>• Früherer, aktueller oder geplanter Gebrauch unzulässiger Medikamente;</li> <li>• Einnahme selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer oder trizyklische Antidepressiva, deren Einnahme kürzlich gestartet wurde oder deren Dosis kürzlich geändert wurde. Die Einnahme einer stabilen Dosis war möglich, wenn die Einnahme weiter unter stabiler Dosis während des gesamten Studienzeitraums erfolgte;</li> <li>• Vorgeschichte einer Osteoporose oder gegenwärtige Osteoporose oder eine andere Stoffwechselerkrankung, Hyperparathyreoidismus, Hyperprolaktinämie, Hyperthyreose, Anorexia nervosa oder eine niedrige traumatische (aus stehender Position) oder atraumatische Fraktur (Zehen-, Finger-, Schädel-, Gesichts- und Knöchelfrakturen waren zulässig). Patientinnen, deren Hyperparathyreoidismus oder Hyperthyreose erfolgreich behandelt worden waren oder deren Hyperprolaktinämie erfolgreich behandelt worden war und/ oder die die Zulassungskriterien hinsichtlich der Knochenmineraldichte für die Studie erfüllten, wurden eingeschlossen;</li> <li>• In der Vergangenheit wurden Bisphosphonate, Calcitonin, Calcitriol, Ipriflavin, Teriparatid, Denosumab oder andere Medikamente abgesehen von Calcium- und Vitamin D-Präparate zur Behandlung des Verlustes der Knochenmineraldichte eingenommen;</li> <li>• Systemische Autoimmunerkrankungen (z. B. systemischer Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis, Polymyositis, systemische Sklerose, Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, vaskulitische Erkrankungen). Patientinnen mit Psoriasis, die keine systemische Therapie erfordert oder voraussichtlich erfordern wird, wurde zugelassen;</li> <li>• Vorhandensein einer Kontraindikation für die Behandlung mit E2 oder NETA, einschließlich der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Bekannter, vermuteter oder in der Vergangenheit aufgetretener Brustkrebs;</li> <li>b) Bekannte oder vermutete östrogenabhängige Neoplasie;</li> <li>c) Aktive tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie oder Anamnese oder diese Zustände vor der Baseline-Visite am ersten Tag;</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>d) Anamnese oder aktive arterielle thromboembolische Erkrankung, einschließlich Schlaganfall und Myokardinfarkt;</li> <li>e) Bekannte anaphylaktische Reaktion oder Angioödem oder Überempfindlichkeit gegenüber E2 oder NETA;</li> <li>f) Bekannter Protein C-, Protein S- oder Antithrombin-Mangel oder andere bekannte Thrombophiliestörungen, einschließlich Faktor V-Leiden;</li> <li>g) Migräne mit Aura;</li> <li>h) Anamnese einer Porphyrie;</li> <li>• Ikterus oder eine bekannte aktuelle aktive Lebererkrankung aus verschiedenen Gründen, einschließlich Hepatitis A, Hepatitis B oder Hepatitis C (Hepatitis-C-Virus(HCV)-Antikörper positiv, bestätigt durch HCV-Ribonukleinsäure);</li> <li>• Im aktuellsten Papanicolaou-Test wurde eine der folgenden Zervixpathologien festgestellt: hochgradige zervikale Neoplasie, atypische Drüsenzellen, atypische endozervikale Zellen, oder atypische Plattenepithelzellen, die hochgradig sind;</li> <li>• Klinische Laboranomalien, die während des Screeningzeitraums oder der Run-In-Phase auftreten: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) &gt; 2,0-fache Obergrenze des Normalwerts (<i>Upper Limit of Normal</i>, ULN) oder Bilirubin (Gesamtbilirubin) &gt; 1,5-fache ULN (oder &gt; 2,0-fache ULN, wenn das Gilbert-Syndrom dafür ursächlich ist oder das Muster mit dem Gilbert-Syndrom vereinbar ist);</li> <li>b) Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate &lt; 60 ml/min/m<sup>2</sup> unter Verwendung der <i>Modification of Diet and Renal Disease Method</i>;</li> <li>c) Hypokalzämie (&lt; untere Grenze des Normalwerts [<i>Lower Limit of Normal</i>; LLN]) oder Hyperkalzämie (&gt; ULN);</li> <li>d) Hypophosphatämie (&lt; LLN) oder Hyperphosphatämie (&gt; ULN);</li> </ul> </li> <li>• Klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Anamnese eines Myokardinfarkts;</li> <li>b) Anamnese einer Angina oder eine signifikante Erkrankung der Koronararterien (d. h. <math>\geq 50\%</math> Stenose);</li> <li>c) Anamnese einer Herzinsuffizienz;</li> <li>d) Anamnese klinisch signifikanter ventrikulärer Arrhythmien wie ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern oder Torsades de Pointes-Tachykardie, Mobitz II Herzblock zweiten oder dritten Grades ohne permanenten Herzschrittmacher oder unbehandelte supraventrikuläre Tachykardie (Herzfrequenz <math>\geq 120</math> Schläge pro Minute);</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>e) QT-Intervall durch die Fridericia-Korrektur (QTcF) von &gt; 470 ms bei der Screening-Visite oder im EKG bei der Baseline-Visite;</p> <p>f) Hypotonie, angezeigt durch einen systolischen Blutdruck &lt; 84 mmHg bei zwei Wiederholungsmessungen im Abstand von mindestens 15 Minuten, oder Behandlung einer anhaltenden symptomatischen orthostatischen Hypotonie mit einem Abfall des systolischen Blutdrucks von &gt; 20 mmHg für eine Minute oder länger nach Verlagerung in eine aufrechte Position;</p> <p>g) Unkontrollierte Hypertonie, angezeigt durch systolischen Blutdruck &gt; 160 mmHg oder diastolischen Blutdruck &gt; 100 mmHg bei zwei Wiederholungsmessungen im Abstand von mindestens 15 Minuten bei jeder Screening- oder der Baseline-Visite am ersten Tag;</p> <p>h) Bradykardie, angezeigt durch eine Herzfrequenz &lt; 45 Schlägen pro Minute im Screening-EKG, es sei denn, der Prüfer beurteilt die körperliche Fitness als ursächlich;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hatte innerhalb eines Monats vor der Screening-Visite an einer Prüfpräparat- oder Medizinproduktstudie teilgenommen;</li> <li>• Anamnese von klinisch signifikanten Erkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die folgenden: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Unbehandelte Schilddrüsenfunktionsstörung (Patientinnen mit adäquat behandelter Hypothyreose, deren Medikation stabil war, wurden nicht ausgeschlossen);</li> <li>b) Malignität in der Vorgeschichte innerhalb der letzten fünf Jahre oder anhaltende Malignität außer kurativ behandeltem Nicht-Melanom-Hautkrebs oder chirurgisch beseitigtem Stadium-0-in-situ-Melanom;</li> <li>c) Jede derzeitige psychiatrische Störung, die nach Ansicht des Prüfers oder des medizinischen Monitors die Fähigkeit der Patientin zur Teilnahme an der Studie beeinträchtigen oder die Interpretation ihrer Daten beeinträchtigen würde. Patientinnen mit schwerer Depression, posttraumatischer Belastungsstörung, basierend auf den fünf Kriterien des <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5</i>, die nach Meinung des Prüfers oder der psychiatrischen Fachkraft instabil oder medikamentös nicht gut eingestellt waren oder deren Vorgeschichte oder Stabilität nicht festgestellt werden konnte oder deren Psychopharmaka-Behandlungsschema sich in den drei Monaten vor dem Screening geändert hatte oder sich voraussichtlich während des Studie geändert hätte;</li> </ul> </li> <li>• War schwanger oder stillend oder beabsichtigte während des Studienzeitraums bis zu einem Monat nach der letzten Dosis der Studienmedikation schwanger zu</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>werden oder während des Studienzeitraums oder innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Dosis des Studienmedikation Eizellen zu spenden;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hatte eine Kontraindikation oder Empfindlichkeit in der Anamnese gegenüber einer Studienmedikation oder deren Komponenten; oder in ihrer Krankengeschichte eine Arzneimittelallergie oder anderen Allergien, die nach Ansicht des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors eine Kontraindikation für die Teilnahme an der Studie darstellt;</li> <li>• Hatte eine vorherige (innerhalb eines Jahres vor der ersten Screening-Visite) oder aktuelle Krankengeschichte von Drogen- oder Alkoholmissbrauchsstörungen gemäß dem Leitfaden <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5</i> (alle Patientinnen mussten über ihren Drogen- und Alkoholkonsum befragt werden);</li> <li>• Hatte an einer früheren klinischen Studie teilgenommen, die die Einnahme von Relugolix beinhaltet;</li> <li>• War ein unmittelbares Familienmitglied, ein Mitarbeiter des Studienzentrums oder stand in einer abhängigen Beziehung zu einem Mitarbeiter des Studienzentrums, der an der Durchführung der Studie beteiligt war (z. B. Ehepartner, Eltern, Kind oder Geschwister);</li> <li>• War für die Teilnahme an dieser Studie aufgrund von Bedingungen ungeeignet, die die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigt oder die Patientin daran hätte hindern können, die vom Prüfarzt, Sub-Prüfarzt oder medizinischen Monitor festgelegten Anforderungen an die Studie, einschließlich der Verhütungsanforderungen, einzuhalten</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>124 Zentren in 13 Ländern auf vier Kontinenten:</p> <p>43 Zentren in den USA, vier Zentren in Argentinien, fünf Zentren in Belgien, neun Zentren in Bulgarien, drei Zentren in Kanada, sechs Zentren in Tschechien, drei Zentren in Finnland, 12 Zentren in Ungarn, 13 Zentren in Polen, fünf Zentren in Portugal, fünf Zentren in Südafrika, zwei Zentren in Spanien, 14 Zentren in der Ukraine</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Während der einfach verblindeten Run-In-Phase erhielten alle Patientinnen eine Placebo-Tablette und eine Placebo-Kapsel einmal täglich. Die Administration erfolgte oral. Im Anschluss an die Run-In-Phase wurden die Patientinnen 1:1:1 in einen der drei Behandlungsarme für die doppelblinde Behandlungsphase randomisiert. Dabei erhielten die Patientinnen in der Relugolix + E2/NETA-Gruppe über 24 Wochen einmal täglich eine 40 mg Relugolix-Tablette in Kombination mit einer 1 mg E2/0,5 mg NETA-Kapsel. Patientinnen in der Relugolix + verzögert E2/NETA Gruppe erhielten zunächst über einen Zeitraum von 12 Wochen einmal täglich eine 40 mg Relugolix-Tablette in Kombination mit einer Placebo-Kapsel und anschließend über 12 Wochen einmal täglich eine 40 mg Relugolix-Tablette in Kombination mit einer 1 mg E2/0,5 mg NETA-Kapsel. Patientinnen in der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Placebo-Gruppe erhielten über 24 Wochen eine Placebo-Tablette und eine Placebo-Kapsel einmal täglich.</p> <p>Die Placebo-Tabletten wurden entsprechend der Größe, Form und Farbe der Relugolix-Tabletten gefertigt, während die Placebo-Kapseln entsprechend der Größe, Form und Farbe des überkapselten E2/NETA-Wirkstoffs gestaltet wurden.</p> <p>Die Studienbehandlung sollte nüchtern (mit Ausnahme von Wasser, Tee oder Kaffee) am Morgen, mindestens eine Stunde vor dem Frühstück, eingenommen werden. Wurde die Einnahme am Morgen versäumt, konnte die Studienbehandlung zu einem späteren Zeitpunkt am Tag nüchtern eingenommen werden, mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit. Die Studienmedikation sollte jeden Tag morgens möglichst zur selben Zeit eingenommen werden.</p> <p>Erlaubte Begleitmedikation innerhalb der Studie:</p> <p>Da der Umgang mit Endometriose-assoziierten Schmerzen häufig eine analgetische Medikation erfordert, war eine entsprechende Notfallmedikation im Rahmen der Studie gestattet. Dabei wurden in der Studie zwei Stufen der Schmerzbehandlung spezifiziert, wobei ab dem zweiten Tag des Screenings ausschließlich die im Rahmen der Studie spezifizierten Analgetika eingesetzt werden sollten. Während in der ersten Stufe Ibuprofen (200 mg) zur Schmerzbehandlung verwendet werden sollte, erfolgte die Wahl in der zweiten Stufe patientenindividuell unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramadol (37,5 mg) / Paracetamol (325 mg)</li> <li>• Tramadol (50 mg)</li> <li>• Codein (30 mg)</li> <li>• Codein (30 mg) / Paracetamol (300 mg)</li> <li>• Codein (30 mg) / Paracetamol (500 mg)</li> <li>• Codein 15 mg / Paracetamol (500 mg)</li> <li>• Hydrocodon (5 mg) / Acetaminophen 325 mg</li> </ul> <p>Die prophylaktische Verwendung von Analgetika war nicht gestattet. Die kurzzeitige Verwendung von nicht in der Studie spezifizierten Analgetika für die Behandlung von zwischenzeitlichen Ereignissen wie beispielsweise Unfällen oder Operationen war bei Bedarf erlaubt. Derartige Ereignisse waren als unerwünschte Ereignisse zu berichten.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen,	<p><b>Primäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patientinnen, die in Woche 24 oder zum Ende der Behandlung (<i>End of Treatment</i>, EOT) das Dysmenorrhoe Response Kriterium der mittleren Reduktion des NRS-Scores von mind. 2,8 Punkten erfüllen und keinen Anstieg der Einnahme von Analgetika zeigen;</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patientinnen, die in Woche 24 oder EOT das Non-Menstrual Pelvic Pain (NMPP) Response Kriterium der mittleren Reduktion des NRS-Scores von mind. 2,1 Punkten erfüllen und keinen Anstieg der Einnahme von Analgetika zeigen</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 in der Schmerz-Domäne des EHP-30-Fragebogens;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 oder EOT im Dysmenorrhoe NRS Score;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 oder EOT im NMPP NRS Score;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 oder EOT im Gesamt-Beckenschmerz NRS Score;</li> <li>• Anteil an Patientinnen, die keine Opioide zur Behandlung Endometriose-assoziiierter Schmerzen in Woche 24 oder EOT einsetzen;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 oder EOT im Dyspareunie NRS Score;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 oder EOT im Analgetikabedarf zur Behandlung Endometriose-assoziiierter Schmerzen basierend auf einer durchschnittlichen Tablettenanzahl;</li> <li>• Prozentuale Veränderung von Baseline zu Woche 12 in der Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule;</li> <li>• Prozentuale Veränderung von Baseline zu Woche 24 in der Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule, dem Oberschenkelhals und der Hüfte;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 in Serumkonzentrationen des luteinisierenden Hormons, follikelstimulierenden Hormons, Estradiol und Progesteron</li> </ul> <p><b>Weitere Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Patientinnen, die von Baseline bis zur Woche 24 eine Reduktion von mind. 20 Punkten in der Domäne Schmerz des EHP-30 aufweisen;</li> <li>• Dysmenorrhoe Responder Rate pro Monat;</li> <li>• NMPP Responder Rate pro Monat;</li> <li>• Veränderung im Dysmenorrhoe NRS Score pro Monat;</li> <li>• Veränderung im NMPP NRS Score pro Monat;</li> <li>• Veränderung im Gesamt-Beckenschmerz pro Monat, gemessen anhand der NRS;</li> <li>• Veränderung im Dyspareunie NRS Score pro Monat;</li> <li>• Veränderung im Gebrauch von Protokoll spezifizierten Analgetika (Stufe 1) von Baseline bis zu Woche 24 oder EOT;</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung im Gebrauch von Protokoll spezifizierten Opioiden von Baseline bis zu Woche 24 oder EOT;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 oder EOT in der mittleren Dysmenorrhoe Funktionsstörung;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 oder EOT in der mittleren NMPP Funktionsstörung;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 oder EOT in der mittleren Dyspareunie Funktionsstörung;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 im Patient Global Assessment (PGA) für Dysmenorrhoe Symptomschwere;</li> <li>• Anteil an Patientinnen mit Verbesserung, keiner Veränderung oder Verschlechterung von Baseline zu Woche 24 im PGA für Dysmenorrhoe;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 im PGA für NMPP Symptomschwere;</li> <li>• Anteil an Patientinnen mit Verbesserung, keiner Veränderung oder Verschlechterung von Baseline zu Woche 24 im PGA für NMPP;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 im PGA für Schmerzschwere;</li> <li>• Anteil an Patientinnen mit Verbesserung, keiner Veränderung oder Verschlechterung von Baseline zu Woche 24 im PGA für Schmerzschwere;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 im PGA für Funktion;</li> <li>• Anteil an Patientinnen mit Verbesserung, keiner Veränderung oder Verschlechterung von Baseline zu Woche 24 im PGA für Funktion;</li> <li>• Anteil an Patientinnen, denen es in Woche 24 „besser“ oder „viel besser“ laut <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC) für Dysmenorrhoe ergeht;</li> <li>• Anteil an Patientinnen, denen es in Woche 24 „besser“ oder „viel besser“ laut PGIC für NMPP ergeht;</li> <li>• Anteil an Patientinnen, denen es in Woche 24 „besser“ oder „viel besser“ laut PGIC für Dyspareunie ergeht;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 in den Nicht-Schmerz Domänen des EHP-30-Fragebogens;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 im EHP-30-Gesamtscore;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 in der Domäne Arbeit des EHP-30-Fragebogens;</li> <li>• Kategorische Veränderung von Baseline zu Woche 24 in der Lebensqualität gemessen anhand des EQ-5D-5L;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 in der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Nach Studienbeginn wurden die weiteren Zielkriterien ergänzt um:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 im Patient Global Assessment (PGA) für Dysmenorrhoe Symptomschwere;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 im PGA für NMPP Symptomschwere,</li> </ul> <p>Ziel war es, Endpunkte entsprechend den hinzugefügten zusätzlichen Ankern für die ko-primären Endpunkte zu ergänzen.</p> <p>Die Änderung war Bestandteil des Amendments 1.</p>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Gemäß Studienprotokoll wurde für die Bewertung der Überlegenheit von Relugolix gegenüber Placebo in Bezug auf den Anteil der Responder für jeden individuellen ko-primären Endpunkt (Dysmenorrhoe und NMPP) eine Stichprobengröße von etwa 200 Patienten pro Gruppe („Relugolix + E2/NETA-Gruppe“ und „Placebo-Gruppe“) zum Erreichen einer Power vom mindestens 95 % benötigt, um bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 einen Behandlungsunterschied von 20 % nachzuweisen, wobei eine Abbruchrate von 20 % angenommen wurde. Daraus ergibt sich eine Gesamt-Power von mindestens 90 %, um einen absoluten Behandlungsunterschied von 20 % für beide ko-primären Endpunkte gleichzeitig nachzuweisen.</p> <p>Es wurde eine Responder-Rate zwischen 30 und 35 % in der Placebo-Gruppe angenommen.</p> <p>Zusammen mit den zusätzlichen 200 Patientinnen in der „Relugolix + verzögert E2/NETA-Gruppe“ wurde ein benötigter Gesamtstichprobenumfang von 600 Patientinnen für die Studie bestimmt.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für die Studie waren keine Zwischenanalysen zur Wirksamkeit geplant.</p> <p>Zur Bewertung und Einordnung von regelmäßigen Sicherheitsdaten wurde ein <i>Data and Safety Monitoring Board</i> für die Studie eingerichtet. Dabei wurden bei keiner der Sitzungen Sicherheitsbedenken geäußert.</p> <p>Die Studie galt mit der Visite in Woche 24 abgeschlossen. Die Patientinnen konnten ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Studie jederzeit zurückziehen und die Behandlung aus beliebigen Gründen abbrechen.</p> <p>Die Prüfarzte oder der Medical Monitor konnten Patientinnen von der Therapie aus Gründen der Sicherheit und/oder mangelnder Compliance ausschließen.</p> <p>Die folgenden Sicherheits- und/oder Compliance-Ereignisse führen dazu, dass Patienten von der Therapie ausgeschlossen wurden (dauerhaft oder bis zur Ermittlung und Behebung der Ursache des Problems):</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse, die für die Patientin nicht tolerierbar waren oder zu einem unangemessenen Risiko für die Patienten führen würden;</li> <li>• Wenn nach der Randomisierung festgestellt wurde, dass die Patientin die Aufnahmekriterien des Protokolls nicht erfüllt und die weitere Teilnahme ein unannehmbares Risiko für ihre Gesundheit darstellt;</li> <li>• Wenn Anomalien in Lebertests auftreten, sollte die Studienmedikation abgesetzt werden und eine klinische Überwachung erfolgen, bis das Leberprofil wieder den Basiswert erreicht hat;</li> <li>• QT-Intervall nach der Fridericia-Korrekturformel (QTcF)-Verlängerung von mehr als 500 ms;</li> <li>• Wenn die Patientin die Anforderungen des Prüfplans nicht erfüllt;</li> <li>• Wenn die Patientin nach Abgabe der unterzeichneten Einwilligungserklärung schwanger wird;</li> <li>• <i>Lost to Follow-up</i>: Wenn die Patientin nicht zu vereinbarten Terminen erscheint und nicht erreicht werden kann.</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Sobald das Studienzentrum die Genehmigung zum Studieneinschluss einer Patientin erhielt, konnte die Baseline-Visite stattfinden. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, wurde die Patientin während der genannten Visite vom Studienzentrum mithilfe der <i>Interactive Voice / Web Recognition Systems (IVRS/IWRS)</i> hinsichtlich der Behandlung randomisiert. Das IVRS/IWRS ordnet der Patientin entsprechend dem Randomisierungscode eine Studienbehandlungsnummer zu.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Patientinnen, die alle Zulassungskriterien erfüllten, wurden 1:1:1 randomisiert und erhielten einmal täglich eine verblindete Therapie mit entweder 40 mg Relugolix in Kombination mit 1 mg E2 und 0,5 mg NETA, oder Relugolix 40 mg (Monotherapie) einmal täglich über 12 Wochen, gefolgt von 40 mg Relugolix einmal täglich in Kombination mit 1 mg E2 und 0,5 mg NETA für 12 Wochen oder Placebo für 24 Wochen.</p> <p>Die Randomisierung wurde wie folgt nach geographischen Regionen und Dauer der Endometriose-Erkrankung seit Diagnosestellung stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geographische Region: Nordamerika versus Rest der Welt;</li> <li>• Jahre seit der chirurgischen Diagnosestellung: &lt; 5 oder ≥ 5 Jahre.</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der	Die Randomisierung wurde mithilfe der <i>Interactive Voice / Web Recognition Systems (IVRS/IWRS)</i> entsprechend der in Item 8b aufgeführten Stratifizierungsfaktoren während der Baseline-Visite durchgeführt.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Es fand ein Genehmigungsverfahren für die Randomisierung statt, bei dem die Studienzentren zum einen eine Bestätigung über die Erfüllung der Zulassungskriterien und zum anderen eine Dokumentation der chirurgischen/pathologischen Darstellung der Endometriose vorzulegen hatten. Als Teil dieses Prozesses mussten die den Schmerz-Score betreffenden Zulassungskriterien vom Statistiker des Sponsors oder einer von ihm beauftragten Person bestätigt werden. Der Medical Monitor musste die zentralen Screeningbefunde für das Labor, die Endometriumbiopsie, den DXA-Scan, den Papanicolaou-Test, das EKG und die Befunde des vor Ort durchgeführten transvaginalen Ultraschalls und der Mammographie (falls erforderlich) sowie die Dokumentation des Nachweises der Endometriose überprüfen. Sobald eine Patientin auf der Grundlage der oben genannten Daten als teilnahmeberechtigt eingestuft wurde, erhielt der Standort eine schriftliche Genehmigung, mit der Randomisierung fortzufahren.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg für 24 Wochen;</li> <li>• Relugolix 40 mg Tablette plus eine Placebo-Kapsel für 12 Wochen, gefolgt von Relugolix 40 mg Tablette plus einer Kapsel, die eine Tablette mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg enthält, für 12 Wochen;</li> <li>• Relugolix Placebo-Tablette plus eine Placebo-Kapsel für 24 Wochen.</li> </ul>
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Populationen für die Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <p><i>Modified Intent to Treat (mITT)-Population</i></p> <p>Die Wirksamkeitsanalysen wurden, sofern nicht anders angegeben, anhand der modifizierten Intent-to-Treat-Population (mITT) durchgeführt. Die mITT-Population ist</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>definiert als alle randomisierten Patientinnen, die eine beliebige Menge der Studienmedikation erhalten haben. Die Wirksamkeitsanalysen wurden entsprechend der randomisierten Behandlungsgruppe durchgeführt.</p> <p><u>Per-Protocol-Population</u></p> <p>Die Per-Protocol-Population bestand aus Patientinnen der mITT-Population, die keine der angegebenen wichtigen Protokollabweichungen aufwiesen (siehe Abschnitt 5.3 SAP).</p> <p>Die Per-Protocol-Population wird nicht analysiert, wenn diese Population &gt; 95 % oder &lt; 50 % der mITT-Population umfasst. Die Per-Protocol-Population wird zur Sensitivitätsanalyse des primären Wirksamkeitsendpunkts verwendet. Die Per-Protocol-Population und die zugehörige Teilmenge der wichtigen Protokollabweichungen werden vor der Entblindung der Studie identifiziert.</p> <p><u>Safety-Population</u></p> <p>Sicherheitsanalysen werden unter Verwendung der Safety-Population angegeben, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Patientinnen, die eine beliebige Menge der Studienmedikation erhalten haben und die nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung (nicht nach der randomisierten Behandlung) randomisiert werden. Jede Patientin, die mindestens eine Dosis Relugolix erhalten hat, wird als Relugolix-Patientin betrachtet.</p> <p><b>Statistische Auswertung</b></p> <p><u>Ko-primäre Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <p>Die folgende Hypothese wurden für die ko-primären Wirksamkeitsendpunkte getestet:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Relugolix + E2/NETA (R) ist Placebo (P) ist in Bezug auf den Anteil der Patienten, die die Responder-Kriterien zum Zeitpunkt der Schmerzbeurteilung in Woche 24/EOT erfüllen, überlegen, basierend auf ihren Dysmenorrhoe-NRS-Scores und der Verwendung von im Protokoll festgelegten analgetischen Medikamenten: Null Hypothese <math>H_{01}: \pi^R \leq \pi^P</math> versus Alternativ-Hypothese <math>H_{a1}: \pi^R &gt; \pi^P</math></li> <li>2. Relugolix + E2/NETA ist Placebo ist in Bezug auf den Anteil der Patienten, die die Responder-Kriterien zum Zeitpunkt der Schmerzbeurteilung in Woche 24/EOT erfüllen, überlegen, basierend auf ihren NMPP-NRS-Scores und der Verwendung von im Protokoll festgelegten analgetischen Medikamenten: Null Hypothese <math>H_{02}: \pi^R \leq \pi^P</math> versus Alternativ-Hypothese <math>H_{a2}: \pi^R &gt; \pi^P</math></li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dabei sind <math>\pi^R</math> und <math>\pi^P</math> die Responder-Raten für die Relugolix- bzw. Placebo-Gruppe.</p> <p>In der primären Analyse wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, um die Relugolix + E2/NETA-Gruppe mit der Placebo-Gruppe für jeden ko-primären Endpunkt zu vergleichen. Dabei war der Responder-Status (für Dysmenorrhoe oder NMPP) die abhängige Variable, die Behandlung der Haupteffekt, und die Kovariaten der Ausgangsschmerzwert (für Dysmenorrhoe bzw. NMPP) sowie die Stratifikationsfaktoren. Die Studie wurde als positiv eingestuft, wenn die Behandlungseffekte für beide ko-primären Endpunkte mit zweiseitigen p-Werten <math>&lt; 0,05</math> statistisch signifikant waren.</p> <p>Darüber hinaus wurden die Unterschiede in den Responder-Raten zwischen der Relugolix + E2/NETA-Gruppe und der Placebo-Gruppe für jeden ko-primären Endpunkt geschätzt und gemeinsam mit ihrem zweiseitigen 95%-KI dargestellt.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <p>Der Behandlungseffekt von Relugolix + E2/NETA im Vergleich zu Placebo wurde unter Verwendung des <i>Gate-Keeping</i>-Verfahrens für die alpha-geschützten sekundären Endpunkte getestet. Es wurden Vergleichsstatistiken (p-Werte, 95% KI für Unterschiede) für den Behandlungsvergleich der Relugolix + E2/NETA-Gruppe mit der Placebo-Gruppe für alle anderen sekundären Wirksamkeitsendpunkte bereitgestellt.</p> <p>Der Behandlungsunterschied zwischen der Relugolix + verzögerte E2/NETA-Gruppe und der Placebo-Gruppe wurde für die ko-primären Wirksamkeitsendpunkte und die EHP-30 Schmerz-Domäne getestet. Es wurden keine formalen statistischen Tests auf Behandlungsunterschiede zwischen den Relugolix-Gruppen (Relugolix + E2/NETA und Relugolix + verzögert E2/NETA) für Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Um die Robustheit der primären Analysen zu bewerten, wurden die folgenden Sensitivitätsanalysen der ko-primären Endpunkte durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivitätsanalyse 1: Der Responder-Status einer Patientin wurde wie folgt definiert: Eine Patientin wurde als Nicht-Responder gewertet, wenn sie die Studienmedikation während der ersten 12 Wochen aufgrund eines unerwünschten Ereignisses oder mangelnder Wirksamkeit absetzte ODER sie die Studienmedikation während der ersten 5 Wochen aus beliebigen Gründen absetzte.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Allen anderen Patientinnen wurde der Responder-Status unter Verwendung der Daten der Schmerzbeurteilung aus Woche 24 oder EOT in gleicher Weise wie in der primären Analyse zugewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivitätsanalyse 2: Die ko-primären Endpunkte wurden für die Completers-Population analysiert. Die Completers-Population beinhaltet diejenigen Patientinnen innerhalb der mITT Population, die die 24-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen haben.</li> <li>• Sensitivitätsanalyse 3: Die ko-primären Endpunkte wurden für die Per-Protocol Population analysiert.</li> <li>• Sensitivitätsanalyse 4: Es wurde ein multipler Imputationsansatz verwendet, um fehlende oder unvollständige Schmerz-Scores in Woche 24 oder EOT zu verwenden. Bei dieser Methode wird ein beliebiges fehlendes Muster unter Verwendung der Markov-Chain-Monte-Carlo-Imputation angenommen, um ein monotonies fehlendes Muster für die beobachteten Schmerzwerte zu erzeugen.</li> <li>• Sensitivitätsanalyse 5: Die ko-primären Endpunkte wurden anhand der beobachteten Daten analysiert, d. h. ohne Imputation etwaiger fehlender Daten.</li> </ul> <p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geographische Region: Nordamerika / Rest der Welt</li> <li>• Zeit seit der chirurgischen Diagnose der Endometriose: &lt; 5 / ≥ 5 Jahre und &lt; 2 / 2 bis &lt; 5, ≥ 5 Jahre</li> <li>• Alter: &lt; 35 / ≥ 35 Jahre und &lt; 30 / 30 bis &lt; 35 Jahre und 35 bis &lt; 40, / ≥ 40 Jahre</li> <li>• Ethnie: Schwarz bzw. afroamerikanisch / weiß / andere</li> <li>• BMI (kg/m<sup>2</sup>) zu Baseline: &lt; 30 / ≥ 30 und &lt; 18,5 / 18,5 bis &lt; 25 / 25 bis &lt; 30 / 30 bis &lt; 35 / 35 bis &lt; 40 / ≥ 40</li> <li>• Dysmenorrhöe NRS Score zu Baseline: &lt; 7 / 7 bis 10</li> <li>• NNPP NRS Score zu Baseline: &lt; 4,4 bis &lt; 7 / 7 bis 10</li> <li>• Nierenfunktion anhand der Kreatinin-Clearance: &lt; 60 / ≥ 60 bis &lt; 90 / ≥ 90 ml/min</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie SPIRIT 1 (Abbildung 4-111)
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	<b>a) Randomisierte Patientinnen</b> Relugolix + E2/NETA: 212 Relugolix + verzögert E2/NETA: 213

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Placebo: 213 <b>b) Patientinnen, die eine Behandlung erhalten haben</b> Relugolix + E2/NETA: 212 Relugolix + verzögert E2/NETA: 211 Placebo: 212 <b>c) Patientinnen, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</b> <i>mITT Population:</i> Relugolix + E2/NETA: 212 Relugolix + verzögert E2/NETA: 211 Placebo: 212 <i>Per-Protocol-Population:</i> Relugolix + E2/NETA: 197 Relugolix + verzögert E2/NETA: 202 Placebo: 197
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>Relugolix + E2/NETA:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandelte Patientinnen n = 212 (100 %)</li> <li>• Behandlung abgeschlossen n = 181 (85,4 %)</li> <li>• Behandlung vorzeitig abgebrochen n = 31 (14,6 %)</li> </ul> Abbruchgründe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschtes Ereignis: n = 7 (3,3 %)</li> <li>• Protokollabweichung n = 0 (0,0 %)</li> <li>• <i>Lost to Follow-up</i> n = 5 (2,4 %)</li> <li>• Widerruf der Einwilligung n = 12 (5,7 %)</li> <li>• Mangelnde Wirksamkeit n = 4 (1,9 %)</li> <li>• Schwangerschaft n = 1 (0,5 %)</li> <li>• Andere Gründe n = 2 (0,9 %)</li> </ul> <b>Relugolix + verzögert E2/NETA:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandelte Patientinnen n = 211 (99,1 %)</li> <li>• Behandlung abgeschlossen n = 182 (85,4 %)</li> <li>• Behandlung vorzeitig abgebrochen n = 29 (13,6 %)</li> </ul> Abbruchgründe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschtes Ereignis: n = 9 (4,2 %)</li> <li>• Protokollabweichung n = 1 (0,5 %)</li> <li>• <i>Lost to Follow-up</i> n = 2 (0,9 %)</li> <li>• Widerruf der Einwilligung n = 12 (5,6 %)</li> <li>• Mangelnde Wirksamkeit n = 3 (1,4 %)</li> <li>• Schwangerschaft n = 2 (0,9 %)</li> <li>• Andere Gründe n = 0 (0,0 %)</li> </ul> <b>Placebo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandelte Patientinnen n = 212 (99,5 %)</li> <li>• Behandlung abgeschlossen n = 174 (81,7 %)</li> <li>• Behandlung vorzeitig abgebrochen n = 38 (17,8 %)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Abbruchgründe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschtes Ereignis: n = 4 (1,9 %)</li> <li>• Protokollabweichung n = 2 (0,9 %)</li> <li>• <i>Lost to Follow-up</i> n = 3 (1,4 %)</li> <li>• Widerruf der Einwilligung n = 15 (7,0 %)</li> <li>• Mangelnde Wirksamkeit n = 8 (3,8 %)</li> <li>• Schwangerschaft n = 3 (1,4 %)</li> <li>• Andere Gründe n = 3 (1,4 %)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie SPIRIT 1 wurde am 28.09.2017 gestartet und am 09.06.2020 beendet. <b>Screening:</b> Das Screening umfasste bis zu 15 Tage mit 1 Visite. <b>Run-in-Phase:</b> Die Run-in-Phase umfasste 35 bis 70 Tage mit 1 Visite. <b>Behandlungsphase:</b> Die randomisierte Behandlungsphase umfasste insgesamt 24 Wochen. Die Baseline-Visite fand an Tag 1 statt, gefolgt von Visiten zu Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 24. <b>Follow-Up-Phase:</b> Umfasste eine Visite circa 30 Tage nach Abschluss der Behandlungsphase.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie SPIRIT 1 wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010. ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; BMI: Body-Mass-Index; DXA: Dual-Energy X-Ray Absorptiometry; E2: Estradiol; EHP-30: <i>Endometriosis Health Profile-30</i> ; EKG: Elektrokardiogramm; EOT: <i>End of Treatment</i> ; EQ-5D-5L: EuroQol-5-Dimensions-5-Level-Fragebogen; HCV: Hepatitis-C-Virus; IVRS: <i>Interactive Voice Recognition System</i> ; IWRS: <i>Interactive Web Recognition System</i> ; KI: Konfidenzintervall; LLN: <i>Lower Limit of Normal</i> ; mITT: <i>modified Intention to Treat</i> ; NETA: Norethisteronacetat; NMPP: <i>Non-Menstrual Pelvic Pain</i> ; NRS: Numerische Rating Scala, PGA: Patient Global Assessment; PGIC: Patient Global Impression of Change; QTcF: QT-Intervall durch die Fridericia-Korrektur; ULN: <i>Upper Limit of Normal</i> ; VAS: <i>Visual Analogue Scale</i> (visuelle Analogskala)		

Tabelle 4-217 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPIRIT 2

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäres Ziel:</b></p> <p>Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der 24-wöchigen, oralen Einnahme von Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit Estradiol (E2) 1 mg und Norethisteronacetat (NETA) 0,5 mg (Relugolix-Kombinationstherapie) mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen mit mäßigen bis starken Schmerzen bei Endometriose.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung des Nutzens bei Dysmenorrhoe</li> <li>• Bestimmung des Nutzens bei nicht-menstruellen Beckenschmerzen (<i>Non-Menstrual Pelvic Pain</i>, NMPP)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung des Nutzens für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem Endometriosis Health Profile-30-Fragebogen (EHP-30-Fragebogen)</li> <li>• Bestimmung des Nutzens bei Dysmenorrhoe, gemessen anhand der numerischen Rating-Skala (NRS)</li> <li>• Bestimmung des Nutzens für NMPP, gemessen anhand der NRS</li> <li>• Bestimmung des Nutzens bei Gesamt-Beckenschmerz, gemessen anhand der NRS</li> <li>• Bestimmung des Nutzens bei Dyspareunie, gemessen anhand der NRS</li> <li>• Bestimmung des Nutzens hinsichtlich des protokollgemäßen Opioidbedarfs (Stufe 2) bei Endometriose-assoziierten Schmerzen, wie im elektronischen Tagebuch (eDiary) aufgezeichnet</li> <li>• Bestimmung des Nutzens hinsichtlich des protokollierten Analgetikabedarfs (Stufe 1 und Stufe 2) bei Endometriose-assoziierten Schmerzen, wie im elektronischen Tagebuch (eDiary) aufgezeichnet</li> <li>• Bestimmung des Nutzens der Relugolix-Kombinationstherapie im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die Funktion, gemessen anhand der Domäne „Schmerz“ des EHP-30-Fragebogens</li> <li>• Bestimmung der Ansprechrate bei Dysmenorrhoe</li> <li>• Bestimmung der Ansprechrate bei NMPP</li> <li>• Bestimmung der Veränderung der Dysmenorrhoe, gemessen anhand der NRS</li> <li>• Bestimmung der Veränderung der NMPP, gemessen anhand der NRS</li> <li>• Bestimmung der Veränderung des Gesamt-Beckenschmerzes, gemessen anhand der NRS</li> <li>• Bestimmung der Veränderung der Dyspareunie, gemessen anhand der NRS</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung der Veränderung des protokollierten Analgetikabedarfs (Stufe 1)</li> <li>• Bestimmung der Veränderung des protokollierten Opioidbedarfs (Stufe 2)</li> <li>• Bestimmung des Nutzens bei Dysmenorrhoe-bedingten funktionellen Einschränkungen (Subject Modified Biberoglu and Behrman-Skala (sB&amp;B-Skala))</li> <li>• Bestimmung des Nutzens bei NMPP-bezogenen funktionellen Einschränkungen (sB&amp;B-Skala)</li> <li>• Bestimmung des Nutzens in Bezug auf Dyspareunie-bedingte funktionelle Einschränkungen (sB&amp;B)</li> <li>• Bestimmung des Nutzens hinsichtlich des Schweregrads der Dysmenorrhoe erhoben mittels <i>Patient Global Assessment</i> (PGA)</li> <li>• Bestimmung des Nutzens hinsichtlich des Schweregrads der NMPP erhoben mittels PGA</li> <li>• Bestimmung des Nutzens hinsichtlich des Schweregrads der Schmerzen erhoben mittels PGA</li> <li>• Bestimmung des Nutzens hinsichtlich der funktionellen Beeinträchtigung erhoben mittels PGA</li> <li>• Bestimmung des Nutzens hinsichtlich der Dysmenorrhoe erhoben mittels <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC)</li> <li>• Bestimmung des Nutzens hinsichtlich der NMPP erhoben mittels PGIC</li> <li>• Bestimmung des Nutzens hinsichtlich der Dyspareunie erhoben mittels PGIC</li> <li>• Bestimmung des Nutzens für die mit der Endometriose assoziierte Lebensqualität</li> <li>• Auswirkungen der Endometriose auf das ergänzende Modul „Berufstätigkeit“ des EHP-30-Fragebogens</li> <li>• Lebensqualität beurteilt anhand des EQ-5D-5L</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>SPIRIT 2 ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Phase-3-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit der oralen Einnahme von Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg bei Patientinnen mit Endometriose-assoziierten Schmerzen untersucht.</p> <p>Etwa 600 Patientinnen mit Endometriose-assoziierten Schmerzen sollten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 randomisiert werden, um 40 mg Relugolix in Kombination mit 1 mg E2 und 0,5 mg NETA (Gruppe A; im Folgenden als Relugolix + E2/NETA-Gruppe bezeichnet, Anzahl der Patientinnen (N) ≈ 200), oder 40 mg Relugolix (Monotherapie) einmal täglich über 12 Wochen, gefolgt von 40 mg Relugolix einmal täglich in Kombination mit 1 mg E2 und 0,5 mg NETA für 12 Wochen (Gruppe B; im Folgenden als „Relugolix + verzögert E2/NETA-Gruppe bezeichnet,</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anzahl der Patientinnen (N ≈ 200) oder Placebo für 24 Wochen (Gruppe C, Anzahl der Patientinnen N ≈ 200) zu erhalten.</p> <p>Die Randomisierung wurde nach geografischer Region (Nordamerika vs. Rest der Welt) und Zeit seit Diagnosestellung (&lt; 5 oder ≥ 5 Jahre) stratifiziert.</p> <p>Insgesamt wurden 638 Patientinnen in einem Verhältnis von 1:1:1 wie folgt randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relugolix + E2/NETA: 212 Patientinnen</li> <li>• Relugolix + verzögert E2/NETA: 213 Patientinnen</li> <li>• Placebo: 213 Patientinnen</li> </ul>
<b>3b</b>	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Zur Ergänzung des Originalprotokolls vom 12.06.2017 wurde am 12.03.2018 ein Amendment eingereicht. Das vorrangige Ziel des Amendments war die Aufnahme zusätzlicher Patient Global Assessments (PGAs) für Dysmenorrhoe und nicht-menstruelle Beckenschmerzen beim Screening und allen geplanten Visiten um zusätzliche Anker für die ko-primären Endpunkte einzubeziehen. Zusätzlich wurden demgemäß korrespondierende sekundäre Ziele und Endpunkte für die neuen PGAs hinzugefügt.</p> <p>Darüber hinaus erfolgten Änderungen der Zeitfenster für den Screening-Visite und die Run-In-Phase. Dabei wurde das Zeitfenster für den Screening-Besuch von 2 auf 15 Tage erhöht, um mehr Zeit für die Screening-Prozedur zu schaffen und die Terminwünsche der Patientinnen zu berücksichtigen. Die maximale Dauer der Run-In-Phase wurde von bis zu 42 Tagen (35 Tage + 7 Tage) auf bis zu 70 Tage erhöht, falls dies aufgrund logistischer Gründe oder zur Erreichung von mindestens 3 Dysmenorrhoe-Scores während der Run-In-Phase nötig sein sollte. Dementsprechend wurden die Kriterien für den Studieneinschluss dahingehend ergänzt, dass für Patientinnen, für die weniger als 3 Dysmenorrhoe-Scores während Tag 1– 35 der Run-In-Phase erfasst wurden, Dysmenorrhoe-Scores zwischen Tag 36 bis Tag 70 der Run-In-Phase bis zum Erreichen von 3 Dysmenorrhoe-Scores zur Bewertung der Eignung miteingeschlossen werden. Darüber hinaus wurden weitere Änderungen der Kriterien zur Studienteilnahme vorgenommen und die Einschlusskriterien wie folgt geändert. Es erfolgte eine Reduktion der benötigten Anzahl der aufeinander folgenden regelmäßige Menstruationsperioden direkt vor der Randomisierung von 3 auf 2, um die Zeit bis zur randomisierten Behandlung für die Patientinnen zu verkürzen, die die hormonelle Wash-Out-Phase abgeschlossen haben. Zudem erfolgte eine Anpassung in der Formulierung zur Dauer der vorausgesetzten Verhütung, um Konsistenz mit Abschnitt 4.7 des Studienprotokolls zu schaffen. Außerdem wurde die Formulierung zweier Ausschlusskriterien zum Zweck einer verbesserten Verständlichkeit angepasst.</p> <p>Des Weiteren erfolgten Änderungen der hinsichtlich der Zeitpunkte für bestimmte Untersuchungen. Der Zeitraum für eine</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Durchführung des DXA-Scans, der Mammographie und der Endometrium-Biopsie wurde von der Run-In-Phase um den Screening-Zeitraum erweitert, sodass diese Untersuchungen früher erfolgen konnten. Um eine Wiederholung eines DXA-Scans zu vermeiden, wenn kürzlich bereits ein Scan erfolgt war, wurde zudem ergänzt, dass ein DXA-Scan im Rahmen der Visite nach Studienabbruch nicht notwendig ist, wenn diese innerhalb von 4 Wochen nach dem in Woche 12 durchgeführten DXA-Scan erfolgte.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterzeichnung der Einwilligungserklärung vor dem Screening;</li> <li>• Frauen vor der Menopause im Alter von 18 bis 50 Jahren;</li> <li>• zwei aufeinander folgende regelmäßige Menstruationsperioden (21–35 Tage lang) direkt vor der Randomisierung;</li> <li>• Einverständnis der ausschließlichen Nutzung präspezifizierter Analgetika, sowie keine Intoleranz gegenüber diesen;</li> <li>• Diagnose einer Endometriose; innerhalb von 10 Jahren chirurgische oder direkt visualisierte und/ oder histologische Bestätigung einer Endometriose, z. B. während einer Laparoskopie oder Laparotomie;</li> <li>• Während des Screenings bestätigte moderate, starke oder sehr starke Schmerzen während der letzten Menstruation und für <i>Non Menstrual Pelvic Pain</i> (NMPP) im letzten Monat;</li> <li>• Während der Run-In-Phase mind. an 24 Tagen Ergebnisse im elektronischen Tagebuch eingetragen;</li> <li>• Während der Run-In-Phase (35–70 Tage vor der Behandlungsperiode) eine Dysmenorrhoe mit einem Score <math>\geq 4</math> auf der Numerischen Ratingskala (NRS) an mind. 2 Tagen und <ul style="list-style-type: none"> <li>○ einem mittleren NMPP NRS-Score <math>\geq 2,5</math> oder</li> <li>○ einem mittlerer NMPP NRS-Score <math>\geq 1,25</math> und NMPP NRS-Score <math>\geq 5</math> an <math>\geq 4</math> Tagen</li> </ul> </li> <li>• Menstruation an mind. 3 Tagen während der Run-In-Phase;</li> <li>• Bei der Patientin waren innerhalb der Studie und des Follow-up keine gynäkologischen oder andere chirurgischen Interventionen zur Behandlung der Endometriose geplant und gewünscht;</li> <li>• Hatte einen negativen Urinschwangerschaftstest zur Baseline-Visite;</li> <li>• Stimmt einer Kontrazeption während der Studie und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zu. Speziell wurde zugestimmt, eine nicht-hormonelle Empfängnisverhütung, sowohl während des Screeningzeitraums, der Run-In-Phase sowie des Behandlungszeitraums und 30 Tage nach Behandlungsende konsistent anzuwenden. Die Patientin musste jedoch keine bestimmte nicht-hormonelle</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Empfängnisverhütung anwenden, wenn Folgendes zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>e) Hatte einen Sexualpartner, der mind. sechs Monate vor dem Screeningzeitraum vasktomiert wurde;</li> <li>f) Hatte einen bilateralen Tubenverschluss (einschließlich Ligations- und Blockierungsmethoden wie Essure™) mindestens vier Monate vor der ersten Screening-Visite;</li> <li>g) war mit Männern nicht sexuell aktiv; periodische Beziehungen mit Männern erforderten die Anwendung einer nicht-hormonellen Empfängnisverhütung;</li> <li>h) Praktiziert totale Abstinenz als Lebensstil. Periodische Abstinenz wird nicht akzeptiert;</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine adäquate Endometriumbiopsie (Aspirationsbiopsie) wurde während des Screeningzeitraums durchgeführt, wobei die Ergebnisse keine klinisch signifikante Endometriumphathologie (Hyperplasie, Polyp oder Endometriumkarzinom) zeigten; wenn die Patientin zum Zeitpunkt der Baseline-Visite <math>\geq 39</math> Jahre alt war, musste diese ein unauffälliges Mammogramm während des Screeningzeitraums oder innerhalb von sechs Monaten vor dem Screeningzeitraum aufweisen.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgeschichte chronischer Beckenschmerzen, die nicht durch Endometriose verursacht werden;</li> <li>• <math>\geq 4</math> laparoskopische oder offene abdominale oder pelvine chirurgische Eingriffe im Zusammenhang mit Endometriose;</li> <li>• Während der Run-In-Phase eine Verbesserung im NMPP: „viel besser“ im <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC) für NMPP;</li> <li>• Chronische oder häufige Schmerzen aufgrund einer anderen Erkrankung als Endometriose, die mit Opioiden behandelt werden oder den Gebrauch von Analgetika für <math>\geq 7</math> Tage pro Monat erfordert;</li> <li>• Chirurgische Interventionen zur Behandlung der Endometriose in den letzten drei Monaten vor dem Screening;</li> <li>• Klinisch signifikante gynäkologische Erkrankung außer Endometriose, die während des Screenings oder der Run-in-Phase mittels transvaginalen Ultraschalls oder Endometriumbiopsie festgestellt wird;</li> <li>• Vorgeschichte eines Nicht-Ansprechens des NMPP oder der Dysmenorrhoe auf GnRH-Rezeptoragonisten, GnRH-Rezeptorantagonisten oder auf Depot-Medroxyprogesteronacetat; ein teilweises Ansprechen auf diese Medikamente war kein Ausschlusskriterium.</li> <li>• Unerklärbare vaginale Blutungen außerhalb der Menstruationsperiode, die an <math>&gt; 4</math> Tagen außerhalb dieser Periode auftreten;</li> <li>• Körpergewicht, welches die Gewichtsgrenze des DXA-Scanners überschreitet oder ein Zustand, der eine adäquate DXA-Messung an der Lendenwirbelsäule und</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>am proximalen Femur ausschloss (z. B. bilateraler Hüftersatz oder Wirbelsäulenbeschläge an der Lendenwirbelsäule);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Z-Score für die Knochenmineraldichte &lt; -2,0 gemessen an der Wirbelsäule, an der gesamten Hüfte oder am Schenkelhals;</li> <li>• Gastrointestinale Erkrankungen, die die Absorption oder gastrointestinale Motilität beeinträchtigen;</li> <li>• Früherer, aktueller oder geplanter Gebrauch unzulässiger Medikamente;</li> <li>• Einnahme selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer oder trizyklische Antidepressiva, deren Einnahme kürzlich gestartet wurde oder deren Dosis kürzlich geändert wurde. Die Einnahme einer stabilen Dosis war möglich, wenn die Einnahme weiter unter stabiler Dosis während des gesamten Studienzeitraums erfolgte;</li> <li>• Vorgeschichte einer Osteoporose oder gegenwärtige Osteoporose oder eine andere Stoffwechselerkrankung, Hyperparathyreoidismus, Hyperprolaktinämie, Hyperthyreose, Anorexia nervosa oder eine niedrige traumatische (aus stehender Position) oder atraumatische Fraktur (Zehen-, Finger-, Schädel-, Gesichts- und Knöchelfrakturen waren zulässig). Patientinnen, deren Hyperparathyreoidismus oder Hyperthyreose erfolgreich behandelt worden waren oder deren Hyperprolaktinämie erfolgreich behandelt worden war und/ oder die die Zulassungskriterien hinsichtlich der Knochenmineraldichte für die Studie erfüllten, wurden eingeschlossen;</li> <li>• In der Vergangenheit wurden Bisphosphonate, Calcitonin, Calcitriol, Ipriflavin, Teriparatid, Denosumab oder andere Medikamente abgesehen von Calcium- und Vitamin D-Präparate zur Behandlung des Verlustes der Knochenmineraldichte eingenommen;</li> <li>• Systemische Autoimmunerkrankungen (z. B. systemischer Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis, Polymyositis, systemische Sklerose, Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, vaskulitische Erkrankungen). Patientinnen mit Psoriasis, die keine systemische Therapie erfordert oder voraussichtlich erfordern wird, wurde zugelassen;</li> <li>• Vorhandensein einer Kontraindikation für die Behandlung mit E2 oder NETA, einschließlich der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> <li>i) Bekannter, vermuteter oder in der Vergangenheit aufgetretener Brustkrebs;</li> <li>j) Bekannte oder vermutete östrogenabhängige Neoplasie;</li> <li>k) Aktive tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie oder Anamnese oder diese Zustände vor der Baseline-Visite am ersten Tag;</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>l) Anamnese oder aktive arterielle thromboembolische Erkrankung, einschließlich Schlaganfall und Myokardinfarkt;</p> <p>m) Bekannte anaphylaktische Reaktion oder Angioödem oder Überempfindlichkeit gegenüber E2 oder NETA;</p> <p>n) Bekannter Protein C-, Protein S- oder Antithrombin-Mangel oder andere bekannte Thrombophilieerkrankungen, einschließlich Faktor V-Leiden;</p> <p>o) Migräne mit Aura;</p> <p>p) Anamnese einer Porphyrie;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ikterus oder eine bekannte aktuelle aktive Lebererkrankung aus verschiedenen Gründen, einschließlich Hepatitis A, Hepatitis B oder Hepatitis C (Hepatitis-C-Virus(HCV)-Antikörper positiv, bestätigt durch HCV-Ribonukleinsäure);</li> <li>• Im aktuellsten Papanicolaou-Test wurde eine der folgenden Zervixpathologien festgestellt: hochgradige zervikale Neoplasie, atypische Drüsenzellen, atypische endozervikale Zellen, oder atypische Plattenepithelzellen, die hochgradig sind;</li> <li>• Klinische Laboranomalien, die während des Screeningzeitraums oder der Run-In-Phase auftreten: <ul style="list-style-type: none"> <li>e) Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) &gt; 2,0-fache Obergrenze des Normalwerts (<i>Upper Limit of Normal</i>, ULN) oder Bilirubin (Gesamtbilirubin) &gt; 1,5-fache ULN (oder &gt; 2,0-fache ULN, wenn das Gilbert-Syndrom dafür ursächlich ist oder das Muster mit dem Gilbert-Syndrom vereinbar ist);</li> <li>f) Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate &lt; 60 ml/min/m<sup>2</sup> unter Verwendung der <i>Modification of Diet and Renal Disease Method</i>;</li> <li>g) Hypokalzämie (&lt; untere Grenze des Normalwerts [<i>Lower Limit of Normal</i>; LLN]) oder Hyperkalzämie (&gt; ULN);</li> <li>h) Hypophosphatämie (&lt; LLN) oder Hyperphosphatämie (&gt; ULN);</li> </ul> </li> <li>• Klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> <li>i) Anamnese eines Myokardinfarkts;</li> <li>j) Anamnese einer Angina oder eine signifikante Erkrankung der Koronararterien (d. h. <math>\geq 50\%</math> Stenose);</li> <li>k) Anamnese einer Herzinsuffizienz;</li> <li>l) Anamnese klinisch signifikanter ventrikulärer Arrhythmien wie ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern oder Torsades de Pointes-Tachykardie, Mobitz II Herzblock zweiten oder dritten Grades ohne permanenten Herzschrittmacher oder unbehandelte supraventrikuläre Tachykardie (Herzfrequenz <math>\geq 120</math> Schläge pro Minute);</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>m) QT-Intervall durch die Fridericia-Korrektur (QTcF) von &gt; 470 ms bei der Screening-Visite oder im EKG bei der Baseline-Visite;</p> <p>n) Hypotonie, angezeigt durch einen systolischen Blutdruck &lt; 84 mmHg bei zwei Wiederholungsmessungen im Abstand von mindestens 15 Minuten, oder Behandlung einer anhaltenden symptomatischen orthostatischen Hypotonie mit einem Abfall des systolischen Blutdrucks von &gt; 20 mmHg für eine Minute oder länger nach Verlagerung in eine aufrechte Position;</p> <p>o) Unkontrollierte Hypertonie, angezeigt durch systolischen Blutdruck &gt; 160 mmHg oder diastolischen Blutdruck &gt; 100 mmHg bei zwei Wiederholungsmessungen im Abstand von mindestens 15 Minuten bei jeder Screening- oder der Baseline-Visite am ersten Tag;</p> <p>p) Bradykardie, angezeigt durch eine Herzfrequenz &lt; 45 Schlägen pro Minute im Screening-EKG, es sei denn, der Prüfer beurteilt die körperliche Fitness als ursächlich;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hatte innerhalb eines Monats vor der Screening-Visite an einer Prüfpräparat- oder Medizinproduktstudie teilgenommen;</li> <li>• Anamnese von klinisch signifikanten Erkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die folgenden: <ul style="list-style-type: none"> <li>d) Unbehandelte Schilddrüsenfunktionsstörung (Patientinnen mit adäquat behandelter Hypothyreose, deren Medikation stabil war, wurden nicht ausgeschlossen);</li> <li>e) Malignität in der Vorgeschichte innerhalb der letzten fünf Jahre oder anhaltende Malignität außer kurativ behandeltem Nicht-Melanom-Hautkrebs oder chirurgisch beseitigtem Stadium-0-in-situ-Melanom;</li> <li>f) Jede derzeitige psychiatrische Störung, die nach Ansicht des Prüfers oder des medizinischen Monitors die Fähigkeit der Patientin zur Teilnahme an der Studie beeinträchtigen oder die Interpretation ihrer Daten beeinträchtigen würde. Patientinnen mit schwerer Depression, posttraumatischer Belastungsstörung, basierend auf den fünf Kriterien des <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5</i>, die nach Meinung des Prüfers oder der psychiatrischen Fachkraft instabil oder medikamentös nicht gut eingestellt waren oder deren Vorgeschichte oder Stabilität nicht festgestellt werden konnte oder deren Psychopharmaka-Behandlungsschema sich in den drei Monaten vor dem Screening geändert hatte oder sich voraussichtlich während des Studie geändert hätte;</li> </ul> </li> <li>• War schwanger oder stillend oder beabsichtigte während des Studienzeitraums bis zu einem Monat nach der letzten Dosis der Studienmedikation schwanger zu</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>werden oder während des Studienzeitraums oder innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Dosis des Studienmedikation Eizellen zu spenden;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hatte eine Kontraindikation oder Empfindlichkeit in der Anamnese gegenüber einer Studienmedikation oder deren Komponenten; oder in ihrer Krankengeschichte eine Arzneimittelallergie oder anderen Allergien, die nach Ansicht des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors eine Kontraindikation für die Teilnahme an der Studie darstellt;</li> <li>• Hatte eine vorherige (innerhalb eines Jahres vor der ersten Screening-Visite) oder aktuelle Krankengeschichte von Drogen- oder Alkoholmissbrauchsstörungen gemäß dem Leitfaden <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5</i> (alle Patientinnen mussten über ihren Drogen- und Alkoholkonsum befragt werden);</li> <li>• Hatte an einer früheren klinischen Studie teilgenommen, die die Einnahme von Relugolix beinhaltet;</li> <li>• War ein unmittelbares Familienmitglied, ein Mitarbeiter des Studienzentrums oder stand in einer abhängigen Beziehung zu einem Mitarbeiter des Studienzentrums, der an der Durchführung der Studie beteiligt war (z. B. Ehepartner, Eltern, Kind oder Geschwister);</li> <li>• War für die Teilnahme an dieser Studie aufgrund von Bedingungen ungeeignet, die die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigt oder die Patientin daran hätte hindern können, die vom Prüfarzt, Sub-Prüfarzt oder medizinischen Monitor festgelegten Anforderungen an die Studie, einschließlich der Verhütungsanforderungen, einzuhalten</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>95 Zentren in 11 Ländern auf vier Kontinenten:  41 Zentren in den USA, fünf Zentren in Australien, fünf Zentren in Neuseeland, elf Zentren in Brasilien, vier Zentren in Chile, vier Zentren in Tschechien, vier Zentren in Georgien, fünf Zentren in Italien, zehn Zentren in Polen, fünf Zentren in Rumänien, ein Zentrum in Schweden</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Während der einfach verblindeten Run-In-Phase erhielten alle Patientinnen eine Placebo-Tablette und eine Placebo-Kapsel einmal täglich. Die Administration erfolgte oral. Im Anschluss an die Run-In-Phase wurden die Patientinnen 1:1:1 in einen der drei Behandlungsarme für die doppelblinde Behandlungsphase randomisiert. Dabei erhielten die Patientinnen in der Relugolix + E2/NETA-Gruppe über 24 Wochen einmal täglich eine 40 mg Relugolix-Tablette in Kombination mit einer 1 mg E2/0,5 mg NETA-Kapsel. Patientinnen in der Relugolix + verzögert E2/NETA Gruppe erhielten zunächst über einen Zeitraum von 12 Wochen einmal täglich eine 40 mg Relugolix-Tablette in Kombination mit einer Placebo-Kapsel und anschließend über 12 Wochen einmal täglich eine 40 mg Relugolix-Tablette in Kombination mit einer 1 mg E2/0,5 mg NETA-Kapsel. Patientinnen in der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Placebo-Gruppe erhielten über 24 Wochen eine Placebo-Tablette und eine Placebo-Kapsel einmal täglich.</p> <p>Die Placebo-Tabletten wurden entsprechend der Größe, Form und Farbe der Relugolix-Tabletten gefertigt, während die Placebo-Kapseln entsprechend der Größe, Form und Farbe des überkapselten E2/NETA-Wirkstoffs gestaltet wurden.</p> <p>Die Studienbehandlung sollte nüchtern (mit Ausnahme von Wasser, Tee oder Kaffee) am Morgen, mindestens eine Stunde vor dem Frühstück, eingenommen werden. Wurde die Einnahme am Morgen versäumt, konnte die Studienbehandlung zu einem späteren Zeitpunkt am Tag nüchtern eingenommen werden, mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit. Die Studienmedikation sollte jeden Tag morgens möglichst zur selben Zeit eingenommen werden.</p> <p>Erlaubte Begleitmedikation innerhalb der Studie:</p> <p>Da der Umgang mit Endometriose-assoziierten Schmerzen häufig eine analgetische Medikation erfordert, war eine entsprechende Notfallmedikation im Rahmen der Studie gestattet. Dabei wurden in der Studie zwei Stufen der Schmerzbehandlung spezifiziert, wobei ab dem zweiten Tag des Screenings ausschließlich die im Rahmen der Studie spezifizierten Analgetika eingesetzt werden sollten. Während in der ersten Stufe Ibuprofen (200 mg) zur Schmerzbehandlung verwendet werden sollte, erfolgte die Wahl in der zweiten Stufe patientenindividuell unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramadol (37,5 mg) / Paracetamol (325 mg)</li> <li>• Tramadol (50 mg)</li> <li>• Codein (30 mg)</li> <li>• Codein (30 mg) / Paracetamol (300 mg)</li> <li>• Codein (30 mg) / Paracetamol (500 mg)</li> <li>• Codein 15 mg / Paracetamol (500 mg)</li> <li>• Hydrocodon (5 mg) / Acetaminophen 325 mg</li> </ul> <p>Die prophylaktische Verwendung von Analgetika war nicht gestattet. Die kurzzeitige Verwendung von nicht in der Studie spezifizierten Analgetika für die Behandlung von zwischenzeitlichen Ereignissen wie beispielsweise Unfällen oder Operationen war bei Bedarf erlaubt. Derartige Ereignisse waren als unerwünschte Ereignisse zu berichten.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen,	<p><b>Primäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patientinnen, die in Woche 24 oder zum Ende der Behandlung (<i>End of Treatment</i>, EOT) das Dysmenorrhoe Response Kriterium der mittleren Reduktion des NRS-Scores von mind. 2,8 Punkten erfüllen und keinen Anstieg der Einnahme von Analgetika zeigen;</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patientinnen, die in Woche 24 oder EOT das Non-Menstrual Pelvic Pain (NMPP) Response Kriterium der mittleren Reduktion des NRS-Scores von mind. 2,1 Punkten erfüllen und keinen Anstieg der Einnahme von Analgetika zeigen</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 in der Schmerz-Domäne des EHP-30-Fragebogens;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 oder EOT im Dysmenorrhoe NRS Score;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 oder EOT im NMPP NRS Score;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 oder EOT im Gesamt-Beckenschmerz NRS Score;</li> <li>• Anteil an Patientinnen, die keine Opioide zur Behandlung Endometriose-assoziiierter Schmerzen in Woche 24 oder EOT einsetzen;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 oder EOT im Dyspareunie NRS Score;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 oder EOT im Analgetikabedarf zur Behandlung Endometriose-assoziiierter Schmerzen basierend auf einer durchschnittlichen Tablettenanzahl;</li> <li>• Prozentuale Veränderung von Baseline zu Woche 12 in der Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule;</li> <li>• Prozentuale Veränderung von Baseline zu Woche 24 in der Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule, dem Oberschenkelhals und der Hüfte;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 in Serumkonzentrationen des luteinisierenden Hormons, follikelstimulierenden Hormons, Estradiol und Progesteron</li> </ul> <p><b>Weitere Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Patientinnen, die von Baseline bis zur Woche 24 eine Reduktion von mind. 20 Punkten in der Domäne Schmerz des EHP-30 aufweisen;</li> <li>• Dysmenorrhoe Responder Rate pro Monat;</li> <li>• NMPP Responder Rate pro Monat;</li> <li>• Veränderung im Dysmenorrhoe NRS Score pro Monat;</li> <li>• Veränderung im NMPP NRS Score pro Monat;</li> <li>• Veränderung im Gesamt-Beckenschmerz pro Monat, gemessen anhand der NRS;</li> <li>• Veränderung im Dyspareunie NRS Score pro Monat;</li> <li>• Veränderung im Gebrauch von Protokoll spezifizierten Analgetika (Stufe 1) von Baseline bis zu Woche 24 oder EOT;</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung im Gebrauch von Protokoll spezifizierten Opioiden von Baseline bis zu Woche 24 oder EOT;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 oder EOT in der mittleren Dysmenorrhoe Funktionsstörung;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 oder EOT in der mittleren NMPP Funktionsstörung;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 oder EOT in der mittleren Dyspareunie Funktionsstörung;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 im Patient Global Assessment (PGA) für Dysmenorrhoe Symptomschwere;</li> <li>• Anteil an Patientinnen mit Verbesserung, keiner Veränderung oder Verschlechterung von Baseline zu Woche 24 im PGA für Dysmenorrhoe;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 im PGA für NMPP Symptomschwere;</li> <li>• Anteil an Patientinnen mit Verbesserung, keiner Veränderung oder Verschlechterung von Baseline zu Woche 24 im PGA für NMPP;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 im PGA für Schmerzschwere;</li> <li>• Anteil an Patientinnen mit Verbesserung, keiner Veränderung oder Verschlechterung von Baseline zu Woche 24 im PGA für Schmerzschwere;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 im PGA für Funktion;</li> <li>• Anteil an Patientinnen mit Verbesserung, keiner Veränderung oder Verschlechterung von Baseline zu Woche 24 im PGA für Funktion;</li> <li>• Anteil an Patientinnen, denen es in Woche 24 „besser“ oder „viel besser“ laut <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC) für Dysmenorrhoe ergeht;</li> <li>• Anteil an Patientinnen, denen es in Woche 24 „besser“ oder „viel besser“ laut PGIC für NMPP ergeht;</li> <li>• Anteil an Patientinnen, denen es in Woche 24 „besser“ oder „viel besser“ laut PGIC für Dyspareunie ergeht;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 in den Nicht-Schmerz Domänen des EHP-30-Fragebogens;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 im EHP-30-Gesamtscore;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 in der Domäne Arbeit des EHP-30-Fragebogens;</li> <li>• Kategorische Veränderung von Baseline zu Woche 24 in der Lebensqualität gemessen anhand des EQ-5D-5L; Veränderung von Baseline zu Woche 24 in der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Nach Studienbeginn wurden die weiteren Zielkriterien ergänzt um:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 im Patient Global Assessment (PGA) für Dysmenorrhoe Symptomschwere;</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 im PGA für NMPP Symptomschwere,</li> </ul> <p>Ziel war es, Endpunkte entsprechend den hinzugefügten zusätzlichen Ankern für die ko-primären Endpunkte zu ergänzen.</p> <p>Die Änderung war Bestandteil des Amendments 1.</p>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Gemäß Studienprotokoll wurde für die Bewertung der Überlegenheit von Relugolix gegenüber Placebo in Bezug auf den Anteil der Responder für jeden individuellen ko-primären Endpunkt (Dysmenorrhoe und NMPP) eine Stichprobengröße von etwa 200 Patienten pro Gruppe („Relugolix + E2/NETA-Gruppe“ und „Placebo-Gruppe“) zum Erreichen einer Power vom mindestens 95 % benötigt, um bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 einen Behandlungsunterschied von 20 % nachzuweisen, wobei eine Abbruchrate von 20 % angenommen wurde. Daraus ergibt sich eine Gesamt-Power von mindestens 90 %, um einen absoluten Behandlungsunterschied von 20 % für beide ko-primären Endpunkte gleichzeitig nachzuweisen.</p> <p>Es wurde eine Responder-Rate zwischen 30 und 35 % in der Placebo-Gruppe angenommen.</p> <p>Zusammen mit den zusätzlichen 200 Patientinnen in der „Relugolix + verzögert E2/NETA-Gruppe“ wurde ein benötigter Gesamtstichprobenumfang von 600 Patientinnen für die Studie bestimmt.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für die Studie waren keine Zwischenanalysen zur Wirksamkeit geplant.</p> <p>Zur Bewertung und Einordnung von regelmäßigen Sicherheitsdaten wurde ein <i>Data and Safety Monitoring Board</i> für die Studie eingerichtet. Dabei wurden bei keiner der Sitzungen Sicherheitsbedenken geäußert.</p> <p>Die Studie galt mit der Visite in Woche 24 abgeschlossen. Die Patientinnen konnten ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Studie jederzeit zurückziehen und die Behandlung aus beliebigen Gründen abbrechen.</p> <p>Die Prüfarzte oder der Medical Monitor konnten Patientinnen von der Therapie aus Gründen der Sicherheit und/oder mangelnder Compliance ausschließen.</p> <p>Die folgenden Sicherheits- und/oder Compliance-Ereignisse führen dazu, dass Patienten von der Therapie ausgeschlossen wurden (dauerhaft oder bis zur Ermittlung und Behebung der Ursache des Problems):</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse, die für die Patientin nicht tolerierbar waren oder zu einem unangemessenen Risiko für die Patienten führen würden;</li> <li>• Wenn nach der Randomisierung festgestellt wurde, dass die Patientin die Aufnahmekriterien des Protokolls nicht erfüllt und die weitere Teilnahme ein unannehmbares Risiko für ihre Gesundheit darstellt;</li> <li>• Wenn Anomalien in Lebertests auftreten, sollte die Studienmedikation abgesetzt werden und eine klinische Überwachung erfolgen, bis das Leberprofil wieder den Basiswert erreicht hat;</li> <li>• QT-Intervall nach der Fridericia-Korrekturformel (QTcF)-Verlängerung von mehr als 500 ms;</li> <li>• Wenn die Patientin die Anforderungen des Prüfplans nicht erfüllt;</li> <li>• Wenn die Patientin nach Abgabe der unterzeichneten Einwilligungserklärung schwanger wird; <i>Lost to Follow-up</i>: Wenn die Patientin nicht zu vereinbarten Terminen erscheint und nicht erreicht werden kann.</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Sobald das Studienzentrum die Genehmigung zum Studieneinschluss einer Patientin erhielt, konnte die Baseline-Visite stattfinden. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, wurde die Patientin während der genannten Visite vom Studienzentrum mithilfe des <i>Interactive Voice / Web Recognition Systems (IVRS/IWRS)</i> hinsichtlich der Behandlung randomisiert. Das IVRS/IWRS ordnet der Patientin entsprechend dem Randomisierungscode eine Studienbehandlungsnummer zu.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Patientinnen, die alle Zulassungskriterien erfüllten, wurden 1:1:1 randomisiert und erhielten einmal täglich eine verblindete Therapie mit entweder 40 mg Relugolix in Kombination mit 1 mg E2 und 0,5 mg NETA, oder Relugolix 40 mg (Monotherapie) einmal täglich über 12 Wochen, gefolgt von 40 mg Relugolix einmal täglich in Kombination mit 1 mg E2 und 0,5 mg NETA für 12 Wochen oder Placebo für 24 Wochen.</p> <p>Die Randomisierung wurde wie folgt nach geographischen Regionen und Dauer der Endometriose-Erkrankung seit Diagnosestellung stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geographische Region: Nordamerika versus Rest der Welt;</li> <li>• Jahre seit der chirurgischen Diagnosestellung: &lt; 5 oder ≥ 5 Jahre.</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der	Die Randomisierung wurde mithilfe des <i>Interactive Voice / Web Recognition Systems (IVRS/IWRS)</i> entsprechend der in

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Item 8b aufgeführten Stratifizierungsfaktoren während der Baseline-Visite durchgeführt.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Es fand ein Genehmigungsverfahren für die Randomisierung statt, bei dem die Studienzentren zum einen eine Bestätigung über die Erfüllung der Zulassungskriterien und zum anderen eine Dokumentation der chirurgischen/pathologischen Darstellung der Endometriose vorzulegen hatten. Als Teil dieses Prozesses mussten die den Schmerz-Score betreffenden Zulassungskriterien vom Statistiker des Sponsors oder einer von ihm beauftragten Person bestätigt werden. Der Medical Monitor musste die zentralen Screeningbefunde für das Labor, die Endometriumbiopsie, den DXA-Scan, den Papanicolaou-Test, das EKG und die Befunde des vor Ort durchgeführten transvaginalen Ultraschalls und der Mammographie (falls erforderlich) sowie die Dokumentation des Nachweises der Endometriose überprüfen. Sobald eine Patientin auf der Grundlage der oben genannten Daten als teilnahmeberechtigt eingestuft wurde, erhielt der Standort eine schriftliche Genehmigung, mit der Randomisierung fortzufahren.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg für 24 Wochen;</li> <li>• Relugolix 40 mg Tablette plus eine Placebo-Kapsel für 12 Wochen, gefolgt von Relugolix 40 mg Tablette plus einer Kapsel, die eine Tablette mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg enthält, für 12 Wochen;</li> <li>• Relugolix Placebo-Tablette plus eine Placebo-Kapsel für 24 Wochen.</li> </ul>
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Populationen für die Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <p><u>Modified Intent to Treat (mITT)-Population</u></p> <p>Die Wirksamkeitsanalysen wurden, sofern nicht anders angegeben, anhand der modifizierten Intent-to-Treat-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Population (mITT) durchgeführt. Die mITT-Population ist definiert als alle randomisierten Patientinnen, die eine beliebige Menge der Studienmedikation erhalten haben. Die Wirksamkeitsanalysen wurden entsprechend der randomisierten Behandlungsgruppe durchgeführt.</p> <p><u>Per-Protocol-Population</u></p> <p>Die Per-Protocol-Population bestand aus Patientinnen der mITT-Population, die keine der angegebenen wichtigen Protokollabweichungen aufwiesen (siehe Abschnitt 5.3 SAP).</p> <p>Die Per-Protocol-Population wird nicht analysiert, wenn diese Population &gt; 95 % oder &lt; 50 % der mITT-Population umfasst. Die Per-Protocol-Population wird zur Sensitivitätsanalyse des primären Wirksamkeitsendpunkts verwendet. Die Per-Protocol-Population und die zugehörige Teilmenge der wichtigen Protokollabweichungen werden vor der Entblindung der Studie identifiziert.</p> <p><u>Safety-Population</u></p> <p>Sicherheitsanalysen werden unter Verwendung der Safety-Population angegeben, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Patientinnen, die eine beliebige Menge der Studienmedikation erhalten haben und die nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung (nicht nach der randomisierten Behandlung) randomisiert werden. Jede Patientin, die mindestens eine Dosis Relugolix erhalten hat, wird als Relugolix-Patientin betrachtet.</p> <p><b>Statistische Auswertung</b></p> <p><u>Ko-primäre Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <p>Die folgende Hypothese wurden für die ko-primären Wirksamkeitsendpunkte getestet:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Relugolix + E2/NETA (R) ist Placebo (P) ist in Bezug auf den Anteil der Patienten, die die Responder-Kriterien zum Zeitpunkt der Schmerzbeurteilung in Woche 24/EOT erfüllen, überlegen, basierend auf ihren Dysmenorrhoe-NRS-Scores und der Verwendung von im Protokoll festgelegten analgetischen Medikamenten: Null Hypothese <math>H_{01}: \pi^R \leq \pi^P</math> versus Alternativ-Hypothese <math>H_{a1}: \pi^R &gt; \pi^P</math></li> <li>4. Relugolix + E2/NETA ist Placebo ist in Bezug auf den Anteil der Patienten, die die Responder-Kriterien zum Zeitpunkt der Schmerzbeurteilung in Woche 24/EOT erfüllen, überlegen, basierend auf ihren NMPP-NRS-Scores und der Verwendung von im Protokoll festgelegten analgetischen Medikamenten: Null Hypothese <math>H_{02}: \pi^R \leq \pi^P</math> versus Alternativ-Hypothese <math>H_{a2}: \pi^R &gt; \pi^P</math></li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dabei sind <math>\pi^R</math> und <math>\pi^P</math> die Responder-Raten für die Relugolix- bzw. Placebo-Gruppe.</p> <p>In der primären Analyse wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, um die Relugolix + E2/NETA-Gruppe mit der Placebo-Gruppe für jeden ko-primären Endpunkt zu vergleichen. Dabei war der Responder-Status (für Dysmenorrhoe oder NMPP) die abhängige Variable, die Behandlung der Haupteffekt, und die Kovariaten der Ausgangsschmerzwert (für Dysmenorrhoe bzw. NMPP) sowie die Stratifikationsfaktoren. Die Studie wurde als positiv eingestuft, wenn die Behandlungseffekte für beide ko-primären Endpunkte mit zweiseitigen p-Werten <math>&lt; 0,05</math> statistisch signifikant waren.</p> <p>Darüber hinaus wurden die Unterschiede in den Responder-Raten zwischen der Relugolix + E2/NETA-Gruppe und der Placebo-Gruppe für jeden ko-primären Endpunkt geschätzt und gemeinsam mit ihrem zweiseitigen 95%-KI dargestellt.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <p>Der Behandlungseffekt von Relugolix + E2/NETA im Vergleich zu Placebo wurde unter Verwendung des <i>Gate-Keeping</i>-Verfahrens für die alpha-geschützten sekundären Endpunkte getestet. Es wurden Vergleichsstatistiken (p-Werte, 95% KI für Unterschiede) für den Behandlungsvergleich der Relugolix + E2/NETA-Gruppe mit der Placebo-Gruppe für alle anderen sekundären Wirksamkeitsendpunkte bereitgestellt.</p> <p>Der Behandlungsunterschied zwischen der Relugolix + verzögerte E2/NETA-Gruppe und der Placebo-Gruppe wurde für die ko-primären Wirksamkeitsendpunkte und die EHP-30 Schmerz-Domäne getestet. Es wurden keine formalen statistischen Tests auf Behandlungsunterschiede zwischen den Relugolix-Gruppen (Relugolix + E2/NETA und Relugolix + verzögert E2/NETA) für Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Um die Robustheit der primären Analysen zu bewerten, wurden die folgenden Sensitivitätsanalysen der ko-primären Endpunkte durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivitätsanalyse 1: Der Responder-Status einer Patientin wurde wie folgt definiert: Eine Patientin wurde als Nicht-Responder gewertet, wenn sie die Studienmedikation während der ersten 12 Wochen aufgrund eines unerwünschten Ereignisses oder mangelnder Wirksamkeit absetzte ODER sie die Studienmedikation während der ersten 5 Wochen aus beliebigen Gründen absetzte.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Allen anderen Patientinnen wurde der Responder-Status unter Verwendung der Daten der Schmerzbeurteilung aus Woche 24 oder EOT in gleicher Weise wie in der primären Analyse zugewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivitätsanalyse 2: Die ko-primären Endpunkte wurden für die Completers-Population analysiert. Die Completers-Population beinhaltet diejenigen Patientinnen innerhalb der mITT Population, die die 24-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen haben.</li> <li>• Sensitivitätsanalyse 3: Die ko-primären Endpunkte wurden für die Per-Protocol Population analysiert.</li> <li>• Sensitivitätsanalyse 4: Es wurde ein multipler Imputationsansatz verwendet, um fehlende oder unvollständige Schmerz-Scores in Woche 24 oder EOT zu verwenden. Bei dieser Methode wird ein beliebiges fehlendes Muster unter Verwendung der Markov-Chain-Monte-Carlo-Imputation angenommen, um ein monotonies fehlendes Muster für die beobachteten Schmerzwerte zu erzeugen.</li> <li>• Sensitivitätsanalyse 5: Die ko-primären Endpunkte wurden anhand der beobachteten Daten analysiert, d. h. ohne Imputation etwaiger fehlender Daten.</li> </ul> <p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geographische Region: Nordamerika / Rest der Welt</li> <li>• Zeit seit der chirurgischen Diagnose der Endometriose: &lt; 5 / ≥ 5 Jahre und &lt; 2 / 2 bis &lt; 5, ≥ 5 Jahre</li> <li>• Alter: &lt; 35 / ≥ 35 Jahre und &lt; 30 / 30 bis &lt; 35 Jahre und 35 bis &lt; 40, / ≥ 40 Jahre</li> <li>• Ethnie: Schwarz bzw. afroamerikanisch / weiß / andere</li> <li>• BMI (kg/m<sup>2</sup>) zu Baseline: &lt; 30 / ≥ 30 und &lt; 18,5 / 18,5 bis &lt; 25 / 25 bis &lt; 30 / 30 bis &lt; 35 / 35 bis &lt; 40 / ≥ 40</li> <li>• Dysmenorrhöe NRS Score zu Baseline: &lt; 7 / 7 bis 10</li> <li>• NNPP NRS Score zu Baseline: &lt; 4,4 bis &lt; 7 / 7 bis 10</li> <li>• Nierenfunktion anhand der Kreatinin-Clearance: &lt; 60 / ≥ 60 bis &lt; 90 / ≥ 90 ml/min</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie SPIRIT 2 (Abbildung 4-112)
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	<p><b>a) Randomisierte Patientinnen</b></p> <p>Relugolix + E2/NETA: 208</p> <p>Relugolix + verzögert E2/NETA: 207</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>Placebo: 208</p> <p><b>b) Patientinnen, die eine Behandlung erhalten haben</b></p> <p>Relugolix + E2/NETA: 208</p> <p>Relugolix + verzögert E2/NETA: 208</p> <p>Placebo: 207</p> <p><b>c) Patientinnen, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</b></p> <p><i>mITT Population:</i></p> <p>Relugolix + E2/NETA: 206</p> <p>Relugolix + verzögert E2/NETA: 206</p> <p>Placebo: 204</p> <p><i>Per-Protocol-Population:</i></p> <p>Relugolix + E2/NETA: 191</p> <p>Relugolix + verzögert E2/NETA: 192</p> <p>Placebo: 194</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Relugolix + E2/NETA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandelte Patientinnen n = 208 (100 %)</li> <li>• Behandlung abgeschlossen n = 174 (83,7 %)</li> <li>• Behandlung vorzeitig abgebrochen n = 34 (16,3 %)</li> </ul> <p>Abbruchgründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschtes Ereignis: n = 11 (5,3 %)</li> <li>• Protokollabweichung n = 1 (0,5 %)</li> <li>• <i>Lost to Follow-up</i> n = 2 (1,0 %)</li> <li>• Widerruf der Einwilligung n = 12 (5,8 %)</li> <li>• Mangelnde Wirksamkeit n = 4 (1,9 %)</li> <li>• Schwangerschaft n = 3 (1,4 %)</li> <li>• Andere Gründe n = 1 (0,5 %)</li> </ul> <p><b>Relugolix + verzögert E2/NETA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandelte Patientinnen n = 207 (100 %)</li> <li>• Behandlung abgeschlossen n = 165 (79,7 %)</li> <li>• Behandlung vorzeitig abgebrochen n = 42 (20,3 %)</li> </ul> <p>Abbruchgründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschtes Ereignis: n = 15 (7,2 %)</li> <li>• Protokollabweichung n = 0 (0,0 %)</li> <li>• <i>Lost to Follow-up</i> n = 3 (1,4 %)</li> <li>• Widerruf der Einwilligung n = 16 (7,7 %)</li> <li>• Mangelnde Wirksamkeit n = 3 (1,4 %)</li> <li>• Schwangerschaft n = 0 (0,0 %)</li> <li>• Andere Gründe n = 5 (2,4 %)</li> </ul> <p><b>Placebo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandelte Patientinnen n = 207 (99,5 %)</li> <li>• Behandlung abgeschlossen n = 168 (80,8 %)</li> <li>• Behandlung vorzeitig abgebrochen n = 39 (18,8 %)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Abbruchgründe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschtes Ereignis: n = 8 (3,8 %)</li> <li>• Protokollabweichung n = 0 (0,0 %)</li> <li>• <i>Lost to Follow-up</i> n = 3 (1,4 %)</li> <li>• Widerruf der Einwilligung n = 13 (6,3 %)</li> <li>• Mangelnde Wirksamkeit n = 9 (4,3 %)</li> <li>• Schwangerschaft n = 5 (2,4 %)</li> <li>• Andere Gründe n = 1 (0,5 %)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie SPIRIT 2 wurde am 21.09.2017 gestartet und am 01.04.2020 beendet. <b>Screening:</b> Das Screening umfasste bis zu 15 Tage mit 1 Visite. <b>Run-in-Phase:</b> Die Run-in-Phase umfasste 35 bis 70 Tage mit 1 Visite. <b>Behandlungsphase:</b> Die randomisierte Behandlungsphase umfasste insgesamt 24 Wochen. Die Baseline-Visite fand an Tag 1 statt, gefolgt von Visiten zu Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 24. <b>Follow-Up-Phase:</b> Umfasste eine Visite circa 30 Tage nach Abschluss der Behandlungsphase.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie SPIRIT 2 wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010. ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; BMI: Body-Mass-Index; DXA: Dual-Energy X-Ray Absorptiometry; E2: Estradiol; EHP-30: <i>Endometriosis Health Profile-30</i> ; EKG: Elektrokardiogramm; EOT: <i>End of Treatment</i> ; EQ-5D-5L: EuroQol-5-Dimensions-5-Level-Fragebogen; HCV: Hepatitis-C-Virus; IVRS: <i>Interactive Voice Recognition System</i> ; IWRS: <i>Interactive Web Recognition System</i> ; KI: Konfidenzintervall; LLN: <i>Lower Limit of Normal</i> ; mITT: <i>modified Intention to Treat</i> ; NETA: Norethisteronacetat; NMPP: <i>Non-Menstrual Pelvic Pain</i> ; NRS: Numerische Rating Scala, PGA: Patient Global Assessment; PGIC: Patient Global Impression of Change; QTcF: QT-Intervall durch die Fridericia-Korrektur; ULN: <i>Upper Limit of Normal</i> ; VAS: <i>Visual Analogue Scale</i> (visuelle Analogskala)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

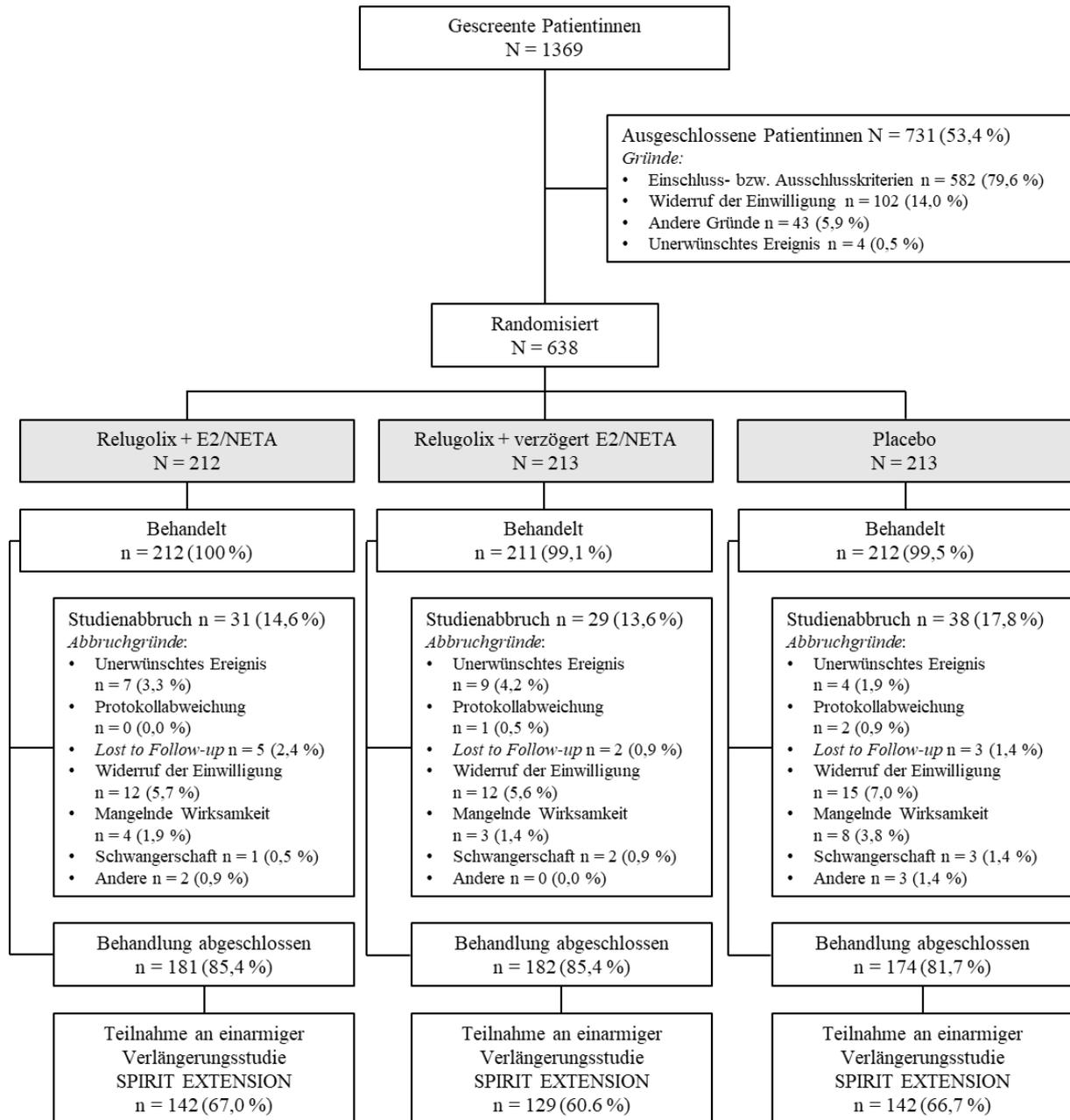


Abbildung 4-111 (Anhang): Patientenfluss der Studie SPIRIT 1 gemäß CONSORT

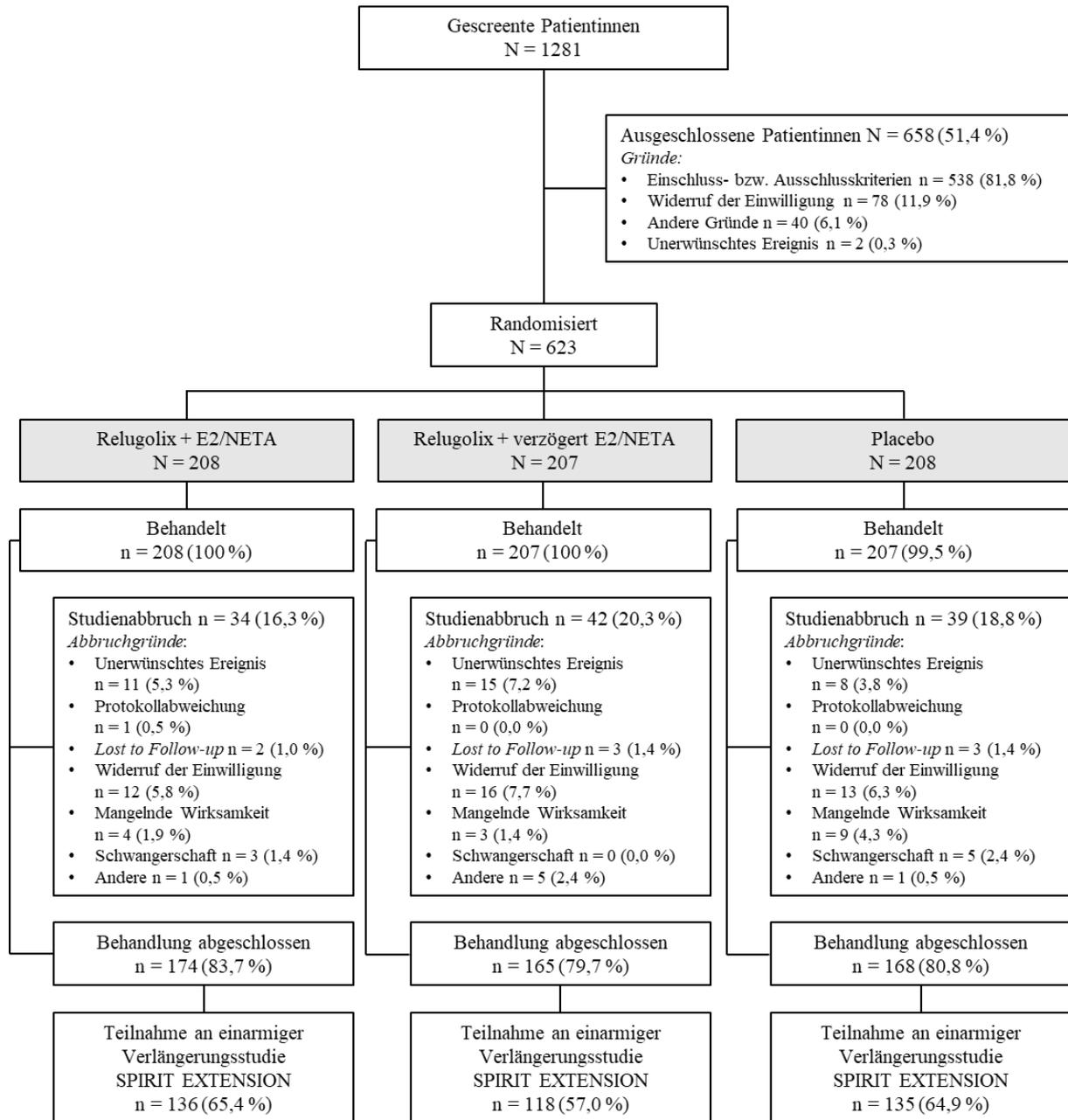


Abbildung 4-112 (Anhang): Patientenfluss der Studie SPIRIT 2 gemäß CONSORT

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-218 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2

**Studien: SPIRIT 1 und SPIRIT 2**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Myovant Sciences GmbH (2021) SPIRIT 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Endometriosis-Associated Pain	CSR SPIRIT 1
Myovant Sciences GmbH (2021) SPIRIT 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Endometriosis-Associated Pain	CSR SPIRIT 2

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Bei SPIRIT 1 und SPIRIT 2 handelt es sich um randomisierte Studien. Die zentrale Randomisierung erfolgte durch ein *Interactive Voice/Web Recognition Service (IVRS/IWRS)*.

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase verblindet.

---

## 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

In den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 wurde die Randomisierungssequenz mittels *Interactive Voice/Web Recognition Service (IVRS/IWRS)* erzeugt. Während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren verblindet. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgte ergebnisunabhängig. Es gibt auch keine Hinweise auf sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase verblindet.

Die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg) bzw. im Placeboarm die Placebo-Tablette sowie die Placebo-Kapsel wurden jeweils in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Relugolix-Tablette und die entsprechende Placebo-Tabletten bzw. die Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg und die entsprechende Placebo-Kapsel waren jeweils identisch in Größe, Form und Farbe.

Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS/IWRS.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. In den beiden Studien waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase verblindet. Die Darstellung erfolgt ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig einzustufen.

---

**Endpunkt: Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase verblindet.

Die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg) bzw. im Placeboarm die Placebo-Tablette sowie die Placebo-Kapsel wurden jeweils in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Relugolix-Tablette und die entsprechende Placebo-Tabletten bzw. die Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg und die entsprechende Placebo-Kapsel waren jeweils identisch in Größe, Form und Farbe.

Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS/IWRS.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. In den beiden Studien waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten

Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase verblindet. Die Darstellung erfolgt ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig einzustufen.

---

**Endpunkt: Reduktion des Gesamt-Beckenschmerzes****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase verblindet.

Die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg) bzw. im Placeboarm die Placebo-Tablette sowie die Placebo-Kapsel wurden jeweils in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Relugolix-Tablette und die entsprechende Placebo-Tabletten bzw. die Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg und die entsprechende Placebo-Kapsel waren jeweils identisch in Größe, Form und Farbe.

Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS/IWRS.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. In den beiden Studien waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten

Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase verblindet. Die Darstellung erfolgt ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig einzustufen.

---

**Endpunkt: Reduktion der Dyspareunie****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase verblindet.

Die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg) bzw. im Placeboarm die Placebo-Tablette sowie die Placebo-Kapsel wurden jeweils in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Relugolix-Tablette und die entsprechende Placebo-Tabletten bzw. die Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg und die entsprechende Placebo-Kapsel waren jeweils identisch in Größe, Form und Farbe.

Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS/IWRS.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. In den beiden Studien waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten

Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase verblindet. Die Darstellung erfolgt ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig einzustufen.

---

**Endpunkt: Reduktion des Analgetikabedarfs****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase verblindet.

Die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg) bzw. im Placeboarm die Placebo-Tablette sowie die Placebo-Kapsel wurden jeweils in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Relugolix-Tablette und die entsprechende Placebo-Tabletten bzw. die Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg und die entsprechende Placebo-Kapsel waren jeweils identisch in Größe, Form und Farbe.

Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS/IWRS.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. In den beiden Studien waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten

Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase verblindet. Die Darstellung erfolgt ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig einzustufen.

---

**Endpunkt: Patient Global Impression of Change (PGIC)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase verblindet.

Die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg) bzw. im Placeboarm die Placebo-Tablette sowie die Placebo-Kapsel wurden jeweils in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Relugolix-Tablette und die entsprechende Placebo-Tabletten bzw. die Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg und die entsprechende Placebo-Kapsel waren jeweils identisch in Größe, Form und Farbe.

Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS/IWRS.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. In den beiden Studien waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten

Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase verblindet. Die Darstellung erfolgt ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig einzustufen.

---

**Endpunkt: B&B-Skala****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase verblindet.

Die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg) bzw. im Placeboarm die Placebo-Tablette sowie die Placebo-Kapsel wurden jeweils in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Relugolix-Tablette und die entsprechende Placebo-Tabletten bzw. die Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg und die entsprechende Placebo-Kapsel waren jeweils identisch in Größe, Form und Farbe.

Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS/IWRS.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. In den beiden Studien waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten

Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase verblindet. Die Darstellung erfolgt ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig einzustufen.

---

**Endpunkt: EQ-5D-5L VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase verblindet.

Die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg) bzw. im Placeboarm die Placebo-Tablette sowie die Placebo-Kapsel wurden jeweils in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Relugolix-Tablette und die entsprechende Placebo-Tabletten bzw. die Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg und die entsprechende Placebo-Kapsel waren jeweils identisch in Größe, Form und Farbe.

Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS/IWRS.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. In den beiden Studien waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten

Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase verblindet. Die Darstellung erfolgt ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig einzustufen.

---

**Endpunkt: EHP-30-Fragebogen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase verblindet.

Die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg) bzw. im Placeboarm die Placebo-Tablette sowie die Placebo-Kapsel wurden jeweils in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Relugolix-Tablette und die entsprechende Placebo-Tabletten bzw. die Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg und die entsprechende Placebo-Kapsel waren jeweils identisch in Größe, Form und Farbe.

Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS/IWRS.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. In den beiden Studien waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten

Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase verblindet. Die Darstellung erfolgt ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig einzustufen.

---

**Endpunkt: Sicherheit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase verblindet.

Die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg) bzw. im Placeboarm die Placebo-Tablette sowie die Placebo-Kapsel wurden jeweils in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Relugolix-Tablette und die entsprechende Placebo-Tabletten bzw. die Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg und die entsprechende Placebo-Kapsel waren jeweils identisch in Größe, Form und Farbe.

Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS/IWRS.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. In den beiden Studien waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten

Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase verblindet. Die Darstellung erfolgt ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig einzustufen.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Anhang 4-G: Ergänzende Analysen**

Siehe separates Dokument „2023-11-23\_Modul4B\_Anhang\_4-G\_Relugolix\_Endometriose“