

# Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Endometriose)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A23-117

Version: 1.0

Stand: 27.02.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1732

DOI: 10.60584/A23-117

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Endometriose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

29.11.2023

## Interne Projektnummer

A23-117

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-117>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.  
Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Endometriose); Nutzenbewertung gemäß § 35a  
SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL:  
<https://dx.doi.org/10.60584/A23-117>.

### **Schlagwörter**

Relugolix, Estradiol, Norethisteron Acetat, Endometriose, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Relugolix, Estradiol, Norethindrone Acetate, Endometriosis, Benefit Assessment

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt der Endometriose-Vereinigung Deutschland e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Endometriose-Vereinigung Deutschland e. V. war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Caroline Wöhl
- Christiane Balg
- Erika Baumbach
- Lars Beckmann
- Tatjana Hermanns
- Prateek Mishra
- Kristina Schaubert
- Volker Vervölgyi

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie ..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.11.2023 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer / eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li></ul>
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li><li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li></ul>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li><li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li></ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.13
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.17
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.18
I 6 Literatur .....	I.19
I Anhang A Suchstrategien.....	I.21
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.22

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Relugolix/E2/NETA .....	I.5
Tabelle 3: Relugolix/E2/NETA – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Relugolix/E2/NETA .....	I.10
Tabelle 5: Relugolix/E2/NETA – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.18

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
E2	Estradiol
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GnRH	Gonadotropin freisetzendes Hormon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NETA	Norethisteronacetat
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.11.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination aus Relugolix, Estradiol (E2) und Norethisteronacetat (NETA) (im Folgenden als Relugolix/E2/NETA bezeichnet) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Relugolix/E2/NETA

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Dienogest infrage kommt <sup>b</sup>	Dienogest <sup>c</sup>
2	symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Dienogest nicht (mehr) infrage kommt <sup>b</sup>	GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin) <sup>c</sup>

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen mit Endometriose, für die eine Behandlung mit Relugolix/E2/NETA infrage kommt, zum aktuellen Behandlungszeitpunkt invasive Behandlungsoptionen nicht infrage kommen.  
c. Eine adäquate Schmerztherapie soll in beiden Studienarmen angeboten werden.  
E2: Estradiol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon;  
NETA: Norethisteronacetat

Der pU folgt der Festlegung des G-BA weder zur Einteilung des Anwendungsgebiets in die 2 Patientengruppen noch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Stattdessen benennt er für die gesamte Zielpopulation im 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 (Stufe 1 und Stufe 2 gemäß Stufenschema der Weltgesundheitsorganisation [WHO]), Gonadotropin freisetzendes Hormon (GnRH)-Rezeptoragonisten sowie invasiven Behandlungsoptionen als Vergleichstherapie. Der Begründung des pU zur Abweichung von der Einteilung der Patientenpopulation und zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht gefolgt. Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA getrennt für die 2 Fragestellungen gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Da für keine der 2 vom G-BA benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

### **Ergebnisse**

Weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 wurde eine relevante Studie zum Vergleich von Relugolix/E2/NETA gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA ab und benennt eine patientenindividuelle Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei zieht der pU die RCTs SPIRIT 1 und SPIRIT 2 für die Bewertung des Zusatznutzens bei seiner gemeinsam betrachteten Patientengruppe heran. Mit diesen 2 RCTs wurden jedoch keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt – weder gegenüber der vom ihm gewählten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz – Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2***

Zur Bewertung des Zusatznutzens legt der pU eine Metaanalyse der 2 RCTs SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vor (Relugolix + E2/NETA: N = 418 vs. Placebo: N = 416). Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 haben ein identisches Studiendesign (sogenannte Zwillingsstudien); es handelt sich bei beiden Studien um doppelblinde RCTs zum Vergleich von Relugolix + E2/NETA (freie Kombination) mit Placebo. Eingeschlossen wurden prämenopausale Frauen im Alter von 18 bis einschließlich 50 Jahren mit mäßigen bis starken Schmerzen von Endometriose. Eine vorherige medikamentöse oder chirurgische Behandlung der Endometriose war kein Einschlusskriterium.

In beiden Studien war im Studienverlauf jeweils als Begleitbehandlung eine Einnahme von im Studienprotokoll definierten Stufe 1- und Stufe 2-Analgetika als Notfallmedikation erlaubt.

Beide Studien umfassen eine einfachblinde Run-in-Phase von 35 bis 70 Tagen, eine doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase von 24 Wochen und eine anschließende Sicherheits-Follow-up-Visite (ca. 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation).

Ko-primäre Endpunkte der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind der Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhö zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline ohne Anstieg des Analgetikaverbrauchs sowie der Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline ohne Anstieg des Analgetikaverbrauchs.

### ***Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz***

*Einteilung der Patientenpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nicht umgesetzt*

Der pU bearbeitet in seinem Dossier ausschließlich 1 Fragestellung, in der er alle Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet gemeinsam betrachtet. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix/E2/NETA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den 2 Fragestellungen des G-BA sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet.

Davon unabhängig wurde im jeweiligen Placeboarm der beiden Studien mit der verabreichten Begleittherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in beiden Fragestellungen nicht umgesetzt. In allen Studienarmen erhielten die Patientinnen bei Bedarf eine Notfallmedikation zur Linderung Endometriose-assoziiierter Schmerzen mit gemäß Studienprotokoll erlaubten Stufe 1- und Stufe 2-Analgetika. Die Gabe sowohl von Gestagenen (Fragestellung 1) als auch von GnRH-Analoga (Fragestellung 2) war hingegen verboten. Somit können beide Studien die Fragestellungen der Nutzenbewertung von Relugolix/E2/NETA nicht beantworten.

*Vom pU benannte Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie ist in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nicht umgesetzt*

Der pU benennt abweichend von der Festlegung des G-BA für die gesamte Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Analgetika, GnRH-Rezeptoragonisten sowie invasiven Behandlungsoptionen als Vergleichstherapie, legt mit den 2 RCTs SPIRIT 1 und SPIRIT 2 jedoch keine geeigneten Studien für einen adäquaten Vergleich von Relugolix/E2/NETA gegenüber der von ihm gewählten Vergleichstherapie vor; es war weder eine operative Behandlung der Endometriose noch der Einsatz von GnRH-Analoga erlaubt. Die Argumentation des pU, dass für die Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie ein Vergleich mit Stufe 1- und Stufe 2-Analgetika im Rahmen einer Single-Komparator-Studie gerechtfertigt sei, wird als nicht sachgerecht bewertet. Da die Behandlung mit Relugolix/E2/NETA einem medikamentösen, hormonellen Therapieansatz entspricht, wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen im vorliegenden

Anwendungsgebiet eine (erneute) hormonelle Therapie zur Induktion einer therapeutischen Amenorrhö infrage kommt. Somit stellt die alleinige Gabe von Analgetika zur Behandlung von Schmerzen keine adäquate Therapie für diese Patientenpopulation dar.

Bezogen auf beide Studien waren 542 von 834 (65 %) Patientinnen nicht hormonell vorbehandelt, sodass für diese grundsätzlich eine Behandlung mit Dienogest infrage gekommen wäre. Von den 292 Patientinnen mit hormoneller Vorbehandlung hatten bereits 167 (57 %) eine Behandlung mit Dienogest erhalten, sodass für diese eine Dienogest-Behandlung keine Therapieoption mehr darstellt. Da in beiden Studien jeweils lediglich ein geringer Anteil der Patientinnen mit GnRH-Analoga vorbehandelt war (SPIRIT 1: 14 % vs. 13 %; SPIRIT 2: 5 % vs. 5 %), ist davon auszugehen, dass für einen Großteil der Patientinnen noch eine hormonelle Behandlung mit GnRH-Analoga infrage gekommen wäre.

Zusammenfassend hat der pU mit den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 weder geeignete Studien gegenüber der vom ihm gewählten Vergleichstherapie noch gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix/Estradiol/NETA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen im gebärfähigen Alter, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Relugolix/E2/NETA.

Tabelle 3: Relugolix/E2/NETA – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Dienogest infrage kommt <sup>b</sup>	Dienogest <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
2	symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Dienogest nicht (mehr) infrage kommt <sup>b</sup>	GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin) <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen mit Endometriose, für die eine Behandlung mit Relugolix/E2/NETA infrage kommt, zum aktuellen Behandlungszeitpunkt invasive Behandlungsoptionen nicht infrage kommen.</p> <p>c. Eine adäquate Schmerztherapie soll in beiden Studienarmen angeboten werden.</p> <p>E2: Estradiol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; NETA: Norethisteronacetat</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination aus Relugolix, Estradiol (E2) und Norethisteronacetat (NETA) (im Folgenden als Relugolix/E2/NETA bezeichnet) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Relugolix/E2/NETA

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Dienogest infrage kommt <sup>b</sup>	Dienogest <sup>c</sup>
2	symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Dienogest nicht (mehr) infrage kommt <sup>b</sup>	GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin) <sup>c</sup>

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
 b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen mit Endometriose, für die eine Behandlung mit Relugolix/E2/NETA infrage kommt, zum aktuellen Behandlungszeitpunkt invasive Behandlungsoptionen nicht infrage kommen.  
 c. Eine adäquate Schmerztherapie soll in beiden Studienarmen angeboten werden.

E2: Estradiol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon;  
 NETA: Norethisteronacetat

Abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA unterteilt der pU die Patientenpopulation nicht in Patientinnen, für die eine Behandlung mit Dienogest infrage kommt, und Patientinnen, für die eine Behandlung mit Dienogest nicht (mehr) infrage kommt. Die Begründung des pU zur Abweichung von der Einteilung der Patientenpopulation und von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht sachgerecht (siehe nachfolgenden Abschnitt und Kapitel I 3). Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA getrennt für die 2 Fragestellungen gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Da für keine der 2 vom G-BA benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### **Abweichung von der Einteilung der Patientenpopulation und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der pU folgt der Festlegung des G-BA weder zur Einteilung des Anwendungsgebiets in die 2 Patientengruppen noch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Stattdessen benennt er für die gesamte Zielpopulation im 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 (Stufe 1 und Stufe 2 gemäß Stufenschema der Weltgesundheitsorganisation [WHO]), Gonadotropin freisetzendes Hormon (GnRH)-Rezeptoragonisten sowie invasiven Behandlungsoptionen als Vergleichstherapie. Aus seiner Sicht sei eine Single-Komparator-Studie geeignet, wenn diese gegen 1 der 3 genannten Therapieoptionen durchgeführt wurde.

Als Begründung führt der pU in Modul 3 B des Dossiers an, dass Relugolix/E2/NETA erst nach Versagen einer Erstlinientherapie indiziert sei und Dienogest daher im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage käme. Es sei nach Auffassung des pU davon auszugehen, dass alle Patientinnen mit Endometriose gemäß den Vorgaben der S2k-Leitlinie Endometriose [2] zunächst mit Dienogest behandelt werden und erst nach Therapieversagen bzw. nicht ausreichendem Ansprechen auf die Behandlung mit Dienogest für eine Behandlung mit Relugolix/E2/NETA infrage kommen. Diese Begründung des pU zur Abweichung von der Einteilung der Patientenpopulation und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht sachgerecht. Relugolix/E2/NETA ist zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Patientinnen nach vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose zugelassen [3]. Die Zulassung umfasst daher auch Patientinnen, die zuvor nicht mit einer hormonellen Therapie behandelt wurden. Da sich aus der vom pU zitierten S2k-Leitlinie und der schriftlichen Beteiligung wissenschaftlich-medizinischer Fachgesellschaften zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen ohne vorherige hormonelle Therapie ihrer Endometriose eine klare Empfehlung für Gestagene (Dienogest) als Erstliniensubstanz ableiten lässt, kommt Dienogest für Patientinnen mit vorausgegangener chirurgischer oder medikamentöser, nicht hormoneller Behandlung grundsätzlich als Therapieoption infrage [2,4]. Gemäß S2k-Leitlinie können im Rahmen einer hormonellen Therapie, wie auch vom pU in Modul 3 B beschrieben, nach Therapieversagen auf Dienogest die für die Behandlung der Endometriose zugelassenen GnRH-Analoga eingesetzt werden. Der pU erachtet GnRH-Rezeptoragonisten jedoch für die gesamte Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet – unabhängig von der Eignung

für eine Behandlung mit Dienogest – lediglich als mögliche Therapieoption einer patientenindividuellen Therapie.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Relugolix/E2/NETA (Stand zum 12.10.2023)
- bibliografische Recherche zu Relugolix/E2/NETA (letzte Suche am 08.10.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Relugolix/E2/NETA (letzte Suche am 08.10.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Relugolix/E2/NETA (letzte Suche am 08.10.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Relugolix/E2/NETA (letzte Suche am 05.12.2023),  
Suchstrategien siehe I Anhang A

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 eine relevante Studie zum Vergleich von Relugolix/E2/NETA gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden.

Wie in Kapitel I 2 beschrieben, weicht der pU von der Festlegung des G-BA ab und benennt stattdessen eine patientenindividuelle Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei identifiziert der pU die seiner Einschätzung nach relevanten RCTs SPIRIT 1 [5] und SPIRIT 2 [6] zum Vergleich von Relugolix + E2/NETA mit Placebo. Mit diesen 2 RCTs hat der pU jedoch keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt – weder gegenüber der vom ihm gewählten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend begründet.

#### **Vom pU vorgelegte Evidenz**

##### ***Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2***

Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 haben ein identisches Studiendesign (sogenannte Zwillingsstudien) und werden nachfolgend gemeinsam beschrieben.

Bei den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 handelt es sich um doppelblinde RCTs zum Vergleich von Relugolix + E2/NETA (freie Kombination) mit Placebo.

Eingeschlossen wurden prämenopausale Frauen im Alter von 18 bis einschließlich 50 Jahren mit mäßigen bis starken Schmerzen von Endometriose. Eine vorherige medikamentöse oder chirurgische Behandlung der Endometriose war kein Einschlusskriterium.

In der Studie SPIRIT 1 wurden 638 Patientinnen und in der Studie SPIRIT 2 wurden 623 Patientinnen jeweils im Verhältnis 1:1:1 einem der folgenden 3 Studienarme zufällig zugeteilt: a) Relugolix 40 mg + E2/NETA 1 mg/0,5 mg, b) Relugolix 40 mg + E2/NETA 1 mg/0,5 mg (verzögert) oder c) Placebo. Im Studienarm mit einer verzögerten Gabe von E2/NETA erhielten die Patientinnen für 12 Wochen eine Relugolix-Monotherapie gefolgt von 12 Wochen, in denen die Anwendung von Relugolix in Kombination mit E2/NETA erfolgte. Da die Relugolix-Monotherapie nicht von der Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst ist, wird dieser Studienarm vom pU im Dossier nicht weiter betrachtet. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Die Anwendung von Relugolix + E2/NETA erfolgte in beiden Studien weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation [3]. Es wurde anstatt der zugelassenen Fixkombination (1 Filmtablette Relugolix/E2/NETA [40 mg/1 mg/0,5 mg]) [3] eine freie Kombination aus 1 Tablette Relugolix 40 mg und 1 Kapsel E2/NETA 1 mg/0,5 mg verwendet. Wie in der Dossierbewertung A21-112 [7] beschrieben, wurde im Rahmen der Erstzulassung [8] die Bioäquivalenz der Fixkombination und der freien Kombination auf Basis der Studie MVT-601-042 nachgewiesen.

Beide Studien umfassen eine einfachblinde Run-in-Phase von 35 bis 70 Tagen, eine doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase von 24 Wochen und eine anschließende Sicherheits-Follow-up-Visite (ca. 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation). Diese Sicherheits-Follow-up-Visite entfällt für Patientinnen, die im Anschluss an die 24-wöchige Behandlungsphase an einer 1-armigen, offenen Verlängerungsstudie (Studie MVT-601-3103 [9]) teilnahmen.

In beiden Studien war jeweils als Begleitbehandlung im Studienverlauf eine Einnahme von im Studienprotokoll definierten Stufe 1- und Stufe 2-Analgetika als Notfallmedikation erlaubt.

Ko-primäre Endpunkte der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind der Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhö zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline ohne Anstieg des Analgetikaverbrauchs sowie der Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline ohne Anstieg des Analgetikaverbrauchs. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte beider Studien sind Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Zur Bewertung des Zusatznutzens legt der pU eine Metaanalyse der RCTs SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vor (Relugolix + E2/NETA: N = 418 vs. Placebo: N = 416).

## **Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz**

### ***Einteilung der Patientenpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nicht umgesetzt***

Der pU bearbeitet in seinem Dossier ausschließlich 1 Fragestellung, in der er alle Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet gemeinsam betrachtet. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix/E2/NETA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den 2 Fragestellungen des G-BA sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet.

Davon unabhängig wurde im jeweiligen Placeboarm der beiden Studien mit der verabreichten Begleittherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in beiden Fragestellungen nicht umgesetzt. Der G-BA hat für Fragestellung 1 (Patientinnen, für die eine Behandlung mit Dienogest infrage kommt) Dienogest und für Fragestellung 2 (Patientinnen, für die eine Behandlung mit Dienogest nicht [mehr] infrage kommt) GnRH-Analoga als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Gabe sowohl von Gestagenen (wie Dienogest) als auch von GnRH-Analoga war in beiden Studien jedoch verboten. In allen Studienarmen erhielten die Patientinnen als Begleitbehandlung lediglich bei Bedarf eine Notfallmedikation zur Linderung Endometriose-assoziiierter Schmerzen mit bestimmten, gemäß Studienplanung erlaubten, Stufe 1- und Stufe 2-Analgetika. Beide Studien können die Fragestellungen der Nutzenbewertung von Relugolix/E2/NETA somit nicht beantworten.

### ***Vom pU benannte Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie ist in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nicht umgesetzt***

Wie in Kapitel I 2 beschrieben, benennt der pU abweichend von der Festlegung des G-BA für die gesamte Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Analgetika, GnRH-Rezeptoragonisten sowie invasiven Behandlungsoptionen als Vergleichstherapie, legt mit den 2 RCTs SPIRIT 1 und SPIRIT 2 jedoch auch keine geeigneten Studien für einen adäquaten Vergleich von Relugolix/E2/NETA gegenüber der von ihm gewählten Vergleichstherapie vor. In beiden RCTs war weder eine operative Behandlung der Endometriose noch der Einsatz von GnRH-Analoga erlaubt. Die Argumentation des pU in Modul 4 B des Dossiers, dass für die Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie ein Vergleich mit der Therapieoption Stufe 1- und Stufe 2-Analgetika im Rahmen einer Single-Komparator-Studie gerechtfertigt sei, wird als nicht sachgerecht bewertet.

Laut Empfehlung der Leitlinie der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) können nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) oder andere Analgetika – allein oder in Kombination mit weiteren Therapiemöglichkeiten – zur Reduktion Endometriose-bedingter Schmerzen in Betracht gezogen werden [10]. Den Schwerpunkt der Versorgung von Frauen mit moderaten bis schweren Schmerzen von Endometriose stellen jedoch gemäß schriftlicher Beteiligung wissenschaftlich-medizinischer Fachgesellschaften zur Bestimmung der

zweckmäßigen Vergleichstherapie [4] die operativen und hormonellen Therapien dar; eine symptomorientierte Schmerztherapie kann bei Patientinnen mit chronischen Schmerzen sowohl bei unzureichender Schmerzreduktion durch eine operative oder hormonelle Therapie als auch bei einer Unverträglichkeit und / oder Kontraindikationen gegen eine operative oder hormonelle Therapie erwogen werden [2,4]. Da die Behandlung mit Relugolix/E2/NETA einem medikamentösen, hormonellen Therapieansatz entspricht, wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine (erneute) hormonelle Therapie zur Induktion einer therapeutischen Amenorrhö infrage kommt. Somit stellt die alleinige Gabe von Analgetika zur Behandlung von Schmerzen keine adäquate Therapie für diese Patientenpopulation dar.

Bezogen auf beide Studien waren 542 von 834 (65 %) Patientinnen nicht hormonell vorbehandelt, sodass für diese grundsätzlich eine Behandlung mit Dienogest infrage gekommen wäre. Von 292 Patientinnen mit hormoneller Vorbehandlung hatten bereits 167 (57 %) eine Behandlung mit Dienogest erhalten, sodass für diese eine Dienogest-Behandlung keine Therapieoption mehr darstellt. Diese Angaben zur Vorbehandlung widersprechen der in Kapitel I 2 beschriebenen Argumentation des pU, dass alle Patientinnen mit Endometriose erst nach Therapieversagen bzw. nicht ausreichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit Dienogest für eine Behandlung mit Relugolix/E2/NETA infrage kämen. Da in beiden Studien jeweils lediglich ein geringer Anteil der Patientinnen mit GnRH-Analoga vorbehandelt war (SPIRIT 1: 14 % vs. 13 %; SPIRIT 2: 5 % vs. 5 %), ist davon auszugehen, dass für einen Großteil der Patientinnen noch eine hormonelle Behandlung mit GnRH-Analoga infrage gekommen wäre.

Zusammenfassend hat der pU mit den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 weder geeignete Studien gegenüber der vom ihm gewählten Vergleichstherapie noch gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix/Estradiol/NETA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen im gebärfähigen Alter, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix/E2/NETA im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Relugolix/E2/NETA – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Dienogest infrage kommt <sup>b</sup>	Dienogest <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
2	symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Dienogest nicht (mehr) infrage kommt <sup>b</sup>	GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin) <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen mit Endometriose, für die eine Behandlung mit Relugolix/E2/NETA infrage kommt, zum aktuellen Behandlungszeitpunkt invasive Behandlungsoptionen nicht infrage kommen.                      c. Eine adäquate Schmerztherapie soll in beiden Studienarmen angeboten werden.</p> <p>E2: Estradiol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon;                      NETA: Norethisteronacetat</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die gesamte Zielpopulation von Relugolix/E2/NETA auf Basis der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Leitlinienprogramm Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Endometriose; Version 4.0 [online]. 2020 [Zugriff: 09.01.2024]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-045I\\_S2k\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Endometriose\\_2020-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-045I_S2k_Diagnostik_Therapie_Endometriose_2020-09.pdf).
3. Gedeon Richter. Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 09.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V; Vorgang: 2022-B-296 Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1019/#zweckmaessige-vergleichstherapie> im Dokument "Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"].
5. Myovant Sciences. SPIRIT 1: Efficacy and Safety Study of Relugolix in Women With Endometriosis-Associated Pain [online]. [Zugriff: 09.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03204318>.
6. Myovant Sciences. SPIRIT 2: Efficacy and Safety Study of Relugolix in Women With Endometriosis-Associated Pain [online]. [Zugriff: 09.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03204331>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Uterusmyome) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 12.01.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-112\\_relugolix-estradiol-norethisteronacetat\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-112_relugolix-estradiol-norethisteronacetat_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf).
8. European Medicines Agency. Ryeqo; CHMP assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 09.01.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ryeqo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ryeqo-epar-public-assessment-report_en.pdf).

9. Myovant Sciences. SPIRIT EXTENSION: Efficacy and Safety Extension Study of Relugolix in Women With Endometriosis-Associated Pain [online]. [Zugriff: 09.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03654274>.

10. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group. Endometriosis; Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology [online]. 2022 [Zugriff: 09.01.2024]. URL: [https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Endometriosis/ESHRE-GUIDELINE-ENDOMETRIOSIS-2022\\_2.pdf](https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Endometriosis/ESHRE-GUIDELINE-ENDOMETRIOSIS-2022_2.pdf).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(relugolix OR TAK-385) AND endometriosis

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(relugolix* OR TAK-385 OR TAK385 OR "TAK 385") AND endometrio*

#### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
(relugolix OR TAK-385 OR TAK385 OR TAK 385) AND endometriosis

## **I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

### **„Anforderungen an die Diagnostik**

*Es bestehen laut Fachinformation keine speziellen Anforderungen an die Diagnostik.*

### **Anwendungsgebiet**

*Ryeqo wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur:*

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

### **Dosierung und Art der Anwendung**

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

#### *Dosierung*

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

#### *Knochendichteverlust und Osteoporose*

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

#### *Beginn der Behandlung*

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

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

*Ryeqo kann ohne Unterbrechung eingenommen werden. Das Absetzen der Behandlung sollte in Betracht gezogen werden, wenn bei der Patientin die Menopause beginnt, da die*

*Symptome sowohl der Uterusmyome als auch der Endometriose mit Beginn der Menopause bekanntlich zurückgehen.*

#### *Empfängnisverhütende Eigenschaften*

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

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

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

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

#### *Ausgelassene Tabletten*

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

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

#### *Besondere Patientengruppen*

##### *Ältere Patientinnen*

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

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

### Eingeschränkte Leberfunktion

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

### Kinder und Jugendliche

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

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

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

### **Gegenanzeigen**

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

- *Schwangerschaft, vermutete Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der SmPC)*
- *Blutungen unbekannter Ursache im Genitalbereich*
- *Begleitende Anwendung hormoneller Kontrazeptiva*

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

*Ryeqo darf nur nach sorgfältiger diagnostischer Abklärung verordnet werden.*

#### *Ärztliche Untersuchung/Beratung*

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

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

#### *Risiko für thromboembolische Erkrankungen*

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

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

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

#### *Risikofaktoren für venöse Thromboembolie (VTE)*

*Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Frauen, die estrogen- und gestagenhaltige Präparate anwenden, kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin*

*zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle 1-13 unten).*

Tabelle 1-13: Risikofaktoren für VTE

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

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

*Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)*

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

*Bei einer tiefen Beinvenenthrombose können folgende Symptome auftreten:*

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

*Bei einer Lungenembolie können folgende Symptome auftreten:*

- *plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens*
- *plötzlich auftretender Husten, möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse*
- *stechender Brustschmerz*
- *starke Benommenheit oder Schwindelgefühl*

- *schneller oder unregelmäßiger Herzschlag*

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

*Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)*

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

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

Tabelle 1-14: Risikofaktoren für ATE

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

*Symptome einer ATE*

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

*Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:*

- *plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche im Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite*

- *plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen*
- *plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten*
- *plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen*
- *plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache*
- *Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall*

*Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke hin.*

*Bei einem Myokardinfarkt können folgende Symptome auftreten:*

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

#### *Risiko von Knochenschwund*

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

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

*Der Nutzen und die Risiken von Ryeqo bei Patientinnen mit einer niedrig-traumatischen Fraktur in der Anamnese oder anderen Risikofaktoren für Osteoporose oder Knochendichteverlust, einschließlich der Einnahme von Arzneimitteln, die die BMD beeinflussen können, sollten vor Beginn der Behandlung abgewogen werden. Bei diesen Patientinnen wird vor dem Beginn der Behandlung mit Ryeqo die Durchführung eines DXA-Scans empfohlen. Die Anwendung von Ryeqo sollte nicht begonnen werden, wenn das mit dem BMD-Verlust verbundene Risiko den möglichen Nutzen der Behandlung übersteigt.*

### *Lebertumoren oder Lebererkrankung*

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

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

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

### *Veränderungen im Menstruationsmuster*

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

### *Empfängnisverhütende Eigenschaften von Ryeqo*

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

### *Herabgesetzte Erkennbarkeit einer Schwangerschaft*

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

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

### *Prolaps oder Ausstoßung eines Uterusmyoms*

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

### *Depression*

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

### *Hypertonie*

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

### *Erkrankung der Gallenblase*

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

### *Labortests*

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

### *Lactose*

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

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

*Mögliche Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Bestandteile von Ryeqo*

#### Relugolix

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

*Die begleitende Anwendung von Ryeqo mit oralen P-gp-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Relugolix ist ein Substrat von P-gp (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC), und in einer Interaktionsstudie mit Erythromycin, einem P-gp- und moderaten Cytochrom-P450-(CYP- )3A4-Inhibitor, waren die Fläche unter der Kurve (AUC) und die maximale Konzentration (C<sub>max</sub>) von Relugolix um das 6,2-Fache erhöht. Die begleitende Anwendung von P-gp-Inhibitoren kann die Exposition von Relugolix erhöhen. Dazu gehören u. a. bestimmte Antiinfektiva (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Gentamicin, Tetracyclin), Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol), Antihypertensiva (z. B. Carvedilol, Verapamil), Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Dronedaron, Propafenon, Chinidin), Arzneimittel gegen Angina pectoris (z. B. Ranolazin), Ciclosporin, HIV- und HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir, Telaprevir). Wenn eine begleitende Anwendung mit ein- oder zweimal täglich oral einzunehmenden P-gp-Inhibitoren (z. B. Azithromycin) unvermeidlich ist, ist Ryeqo zuerst einzunehmen und der P-gp-Inhibitor mindestens 6 Stunden danach einzunehmen, außerdem sollten die Patientinnen häufiger auf Nebenwirkungen hin überwacht werden.*

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

*Die begleitende Anwendung von Ryeqo mit starken CYP3A4- und/oder P-gp-Induktoren wird nicht empfohlen. In einer klinischen Interaktionsstudie mit Rifampicin, einem starken CYP3A4- und P-gp-Induktor, waren C<sub>max</sub> und AUC von Relugolix um 23 % bzw. 55 % reduziert. Arzneimittel, die eine starke CYP3A4- und/oder P-gp-Induktion bewirken, wie*

*Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Topiramat, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Oxcarbazepin, Felbamat), Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Griseofulvin); Johanniskraut (Hypericum perforatum); Bosentan und HIV- oder HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir, Boceprevir, Telaprevir) und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Efavirenz), können die Plasmakonzentrationen von Relugolix verringern und zu einer Abnahme der therapeutischen Wirkung führen.*

#### *CYP3A4-Inhibitoren*

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

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

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

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

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

### Estradiol und Norethisteronacetat

#### *CYP3A4 Inhibitoren:*

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

#### *CYP-Enzyminduktoren:*

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

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

#### *Mögliche Auswirkungen der Bestandteile von Ryeqo auf andere Arzneimittel*

##### Relugolix

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

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

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

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

#### Estradiol und Norethisteronacetat

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

#### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### *Frauen im gebärfähigen Alter*

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

*Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass nach dem Absetzen der Behandlung die Ovulation rasch wieder auftritt. Vor dem Absetzen der Behandlung muss daher ein Gespräch mit der Patientin über eine geeignete Verhütungsmethode stattfinden;*

*darüber hinaus muss unmittelbar nach dem Absetzen der Behandlung mit der Anwendung einer anderen Verhütungsmethode begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).*

#### *Schwangerschaft*

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

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

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

#### *Stillzeit*

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

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

#### *Fertilität*

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

#### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

*Nebenwirkungen*

*Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

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

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

*Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen*

**Tabelle 1-16: Nebenwirkungen**

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

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

#### *Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen*

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

#### **Überdosierung**

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

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

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

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

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.7</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ....	II.13
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen.....	II.13
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung .....	II.14
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.23</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.24</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: ICD-10-GM-Diagnosecodes zur Identifikation der Patientinnen mit einer Endometriose in der Datenbank IQVIA Disease Analyzer .....	II.8
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....	II.14
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr .....	II.19

## II **Abbildungsverzeichnis**

### **Seite**

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)..... II.7

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin freisetzendes Hormon
E2	Estradiol
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
NETA	Norethisteronacetat
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation
pU	pharmazeutischer Unternehmer
STROSA	standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Endometriose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Relugolix/Estradiol(E2)/Norethisteronacetat(NETA) angewendet zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose. Dies gibt der pU korrekt wieder.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien in folgende Teilpopulationen:

- Patientinnen, für die eine Behandlung mit Dienogest infrage kommt (Fragestellung 1)
- Patientinnen, für die eine Behandlung mit Dienogest nicht (mehr) infrage kommt (Fragestellung 2)

Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen mit Endometriose, für die eine Behandlung mit Relugolix/E2/NETA infrage kommt, zum aktuellen Behandlungszeitpunkt invasive Behandlungsoptionen nicht infrage kommen.

Bei seiner Herleitung operationalisiert der pU erwachsene Frauen „im gebärfähigen Alter“ als Frauen im Alter von 18 bis einschließlich 49 Jahren. Der pU legt mit Verweis auf das Statistische Bundesamt [2] eine Altersobergrenze bis einschließlich 49 Jahren zugrunde. Das gebärfähige Alter wird vom Statistischen Bundesamt im Rahmen der Geburtenstatistik mit einer üblichen Altersspanne zwischen 15 und 49 Jahren angegeben. Als Altersuntergrenze berücksichtigt der pU Frauen ab einem Alter von 18 Jahren. Dies ist nachvollziehbar, da die Zielpopulation aus erwachsenen Frauen besteht.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

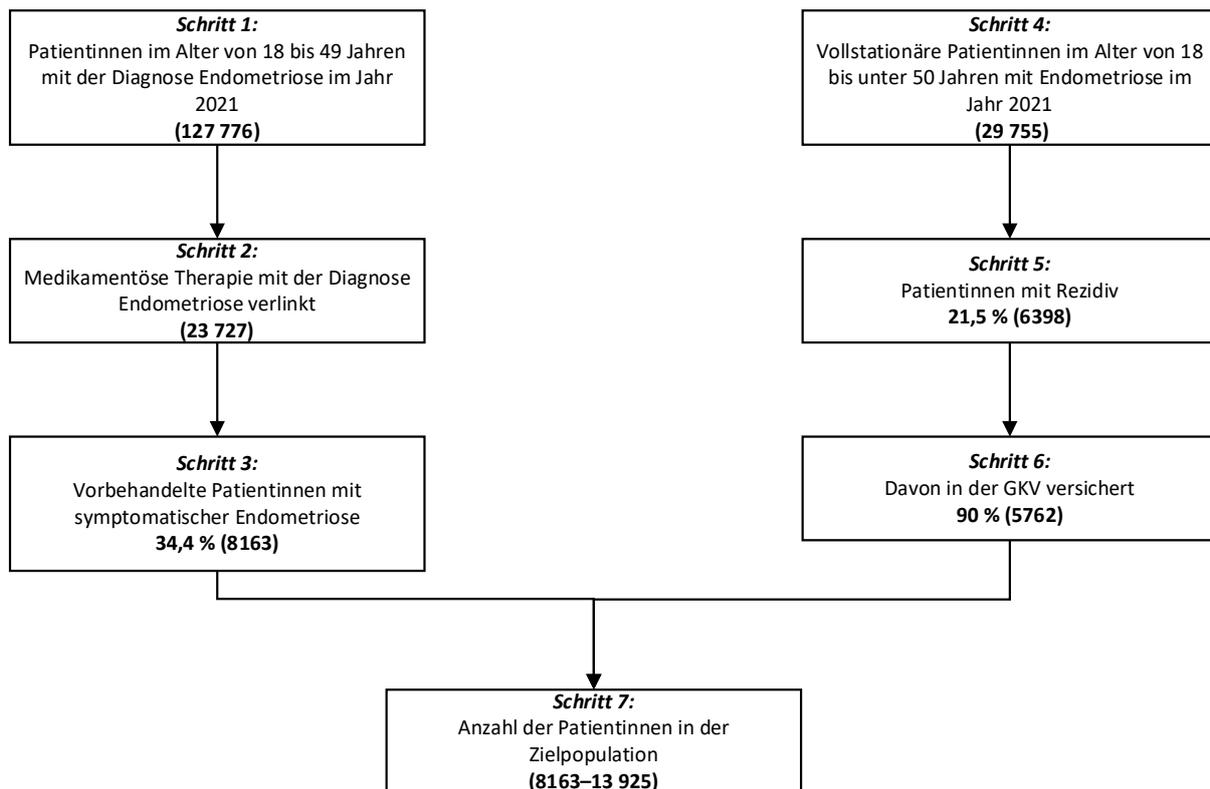
Laut pU liegt der therapeutische Bedarf darin, dass sichere und wirksame Therapieoptionen benötigt werden, die langfristig angewandt werden können. Zudem werden medikamentöse Therapieoptionen benötigt, die operative Maßnahmen vermeiden, reduzieren oder verzögern, außerdem zu einer Reduktion von Rezidiven und deutlichen Minderung der Schmerzsymptomatik führen und damit die Lebensqualität der Patientinnen verbessern.

## II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

### II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen für die gesamte Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Eine Unterteilung der Zielpopulation nach den vom G-BA benannten Fragestellungen nimmt der pU nicht vor.

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen für den jeweiligen Schritt in Klammern  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

### Datengrundlage der Schritte 1 und 2

Der pU greift für seine Herleitung auf eine Auswertung von Daten der Datenbank IQVIA Disease Analyzer zurück [3]. Die Datenbank enthält Angaben zu Diagnose- und Verordnungsdaten und beinhaltet anonymisierte Informationen aus einem, laut Angaben des pU, repräsentativen Panel mit insgesamt mehr als 2500 Arztpraxen mit mehr als 20 Millionen anonymisierten elektronischen Patientenakten. Für die Auswertung in den Schritten 1 und 2 wurden laut pU ausschließlich gynäkologische Praxen (insgesamt 221 Praxen mit 268

Gynäkologinnen und Gynäkologen) berücksichtigt. Dabei weist der pU jeweils ausgehend vom Panel bereits hochgerechnete Anzahlen der GKV-Patientinnen aus. Im Rahmen seiner Herleitung bezieht sich der pU auf die Angaben der Auswertungen für das Jahr 2021, um einen einheitlichen Analysezeitraum mit den Patientinnen aus Schritt 4 (vollstationäre Patientinnen mit Endometriose im Jahr 2021) zu gewährleisten.

### **Schritt 1: Patientinnen im Alter von 18 bis 49 Jahre mit der Diagnose Endometriose im Jahr 2021**

Der pU entnimmt der Auswertung die Anzahlen der Patientinnen,

- die im Beobachtungsjahr zwischen 18 und 49 Jahren alt sind und
- bei denen eine gesicherte Diagnose oder ein Zustand nach der Diagnose einer Endometriose über den Code N80.- (Endometriose) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) vorliegt. Hierbei wurden im Einzelnen folgende Codes berücksichtigt:

Tabelle 1: ICD-10-GM-Diagnosecodes zur Identifikation der Patientinnen mit einer Endometriose in der Datenbank IQVIA Disease Analyzer

ICD-10-GM-Code <sup>a</sup>	Beschreibung <sup>a</sup>
N80.0	Endometriose des Uterus
N80.1	Endometriose des Ovars
N80.2	Endometriose der Tuba uterina
N80.3	Endometriose des Beckenperitoneums
N80.4	Endometriose des Septum rectovaginale und der Vagina
N80.5	Endometriose des Darms
N80.6	Endometriose in Hautnarbe
N80.8	Sonstige Endometriose
N80.9	Endometriose, nicht näher bezeichnet

a. Angaben des pU  
ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Es ergibt sich unter Berücksichtigung dieser Einschlusskriterien im Jahr 2021 eine Anzahl von 127 776 Patientinnen in der GKV mit der Diagnose Endometriose.

### **Schritt 2: Patientinnen, bei denen eine verordnete Therapie mit der Diagnose verlinkt wurde**

In Schritt 2 werden nur noch solche Patientinnen betrachtet, die aufgrund einer endometriosebedingten Symptomatik eine medikamentöse Therapie in Anspruch genommen

haben. Hierbei wurden ausschließlich Therapien eingeschlossen, die mit der Diagnose Endometriose durch die Gynäkologin oder den Gynäkologen verlinkt wurden. Therapien, die zwar am Tag der Diagnosestellung verordnet wurden, aber keine Verlinkung zur Endometriose aufwiesen, wurden nicht berücksichtigt.

Daraus ergibt sich eine Anzahl von 23 727 Patientinnen in der GKV mit einer mit der Diagnose Endometriose verlinkten Therapie.

### **Schritt 3: vorbehandelte Patientinnen mit symptomatischer Endometriose**

Laut Fachinformation wird Relugolix/E2/NETA nach einer vorausgegangenen medikamentösen (oder chirurgischen) Behandlung der Endometriose eingesetzt [1]. In diesem Kontext erläutert der pU, dass Relugolix/E2/NETA nach Versagen einer Erstlinientherapie eingesetzt wird. Mit Verweis auf die S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Endometriose“ [4] führt er aus, dass Gestagene wie z. B. Dienogest zur Erstlinientherapie empfohlen werden. Daher bestimmt der pU den Anteil der vorbehandelten Patientinnen mit symptomatischer Endometriose und verweist auf ein systematisches Review im Jahr 2016 von Becker et al. [5]. Gegenstand war u. a. eine Extraktion der Response-Raten von verschiedenen medikamentösen Therapien auf endometriosebedingte Schmerzen. Hierbei wurden folgende Schmerzkategorien unterschieden:

- keine Reduktion von endometriosebedingten Schmerzen (fehlende Response),
- Schmerzen, die zum Ende des Behandlungszeitraums noch immer bestehen, und
- Rückkehr der Schmerzen nach Behandlungsende.

Der pU verwendet den medianen Anteil in Höhe von 34,4 % für Schmerzen, die zum Ende des Behandlungszeitraums (3 bis 12 Monate) mit Gestagenen noch immer bestehen, und wendet diesen auf die in Schritt 2 ermittelte Anzahl an Patientinnen an. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 8163 vorbehandelten Patientinnen mit symptomatischer Endometriose.

Diese Anzahl bildet in der Herleitung des pU die Untergrenze der Spanne der Zielpopulation.

### **Schritt 4: Vollstationäre Patientinnen im Alter von 18 bis unter 50 Jahren mit Endometriose im Jahr 2021**

Um auch die Patientinnen zu berücksichtigen, die sich mit einer Endometriose einer invasiven Behandlung unterzogen haben, zieht der pU näherungsweise die deutsche Krankenhausstatistik des Jahres 2021 des Statistischen Bundesamtes heran [6]. In die Auswertung wurden vollstationäre Patientinnen zwischen 18 und unter 50 Jahren mit der Hauptdiagnose Endometriose (N80.-, siehe oben) eingeschlossen.

Insgesamt ergibt sich für das Jahr 2021 eine Anzahl von 29 755 Krankenhauspatientinnen mit der Hauptdiagnose Endometriose (N80.-).

#### **Schritt 5: Patientinnen mit Rezidiv**

Für den Anteil der Patientinnen, die nach einem invasiven Verfahren zur Behandlung der Endometriose ein Rezidiv erleiden, verweist der pU auf die Literaturübersicht von Guo [7] aus dem Jahr 2008, der Rezidivraten über längere Zeiträume (ab 12 Monaten) extrahiert hat. Basierend auf einer logistischen Regression betrug der Anteil der Patientinnen, die nach 2 Jahren ein Rezidiv erlitten, 21,5 %. Unter Zugrundelegung des Anteils nach 2 Jahren ermittelt der pU eine Anzahl von 6398 Patientinnen mit Rezidiv.

#### **Schritt 6: Vollstationäre Patientinnen im Alter von 18 bis unter 50 Jahren mit Endometriose und Rezidiv im Jahr 2021 in der GKV**

Um die Anzahl der vollstationären Patientinnen mit Rezidiv zu bestimmen, die in der GKV versichert sind, ermittelt der pU einen GKV-Anteil von ca. 90 % für die weibliche Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2021 [8,9]. Übertragen auf die Anzahl der Patientinnen in Schritt 4 ergeben sich 5762 Patientinnen im Alter von 18 bis unter 50 Jahren in der GKV, die sich einer invasiven Behandlung im Jahr 2021 unterzogen und danach ein Rezidiv entwickelt haben.

#### **Schritt 7: Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation**

Der pU gibt insgesamt eine Anzahl von 8163 bis 13 925 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2021 an. Die Untergrenze der Spanne bezieht sich auf diejenigen Patientinnen, bei denen die Therapie mit der Diagnose einer Endometriose (N80.-) verlinkt wurde und die nach Vorbehandlung eine symptomatische Endometriose aufweisen (Schritt 3), während sich die Obergrenze aus der Summe dieser Patientinnen (Schritt 3) zuzüglich derjenigen Patientinnen ergibt, die sich in einem stationären Aufenthalt im Jahr 2021 befanden und ein Rezidiv entwickelt haben (Schritt 6).

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU bestimmte Anzahl an Patientinnen in der GKV-Zielpopulation unsicher.

Die Gründe für die Bewertung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation werden im Folgenden dargestellt:

#### **Zur Datengrundlage aus Schritt 1 und 2:**

Der pU greift für seine Herleitung auf eine Auswertung von Daten der Datenbank IQVIA Disease Analyzer zurück [3]. Es ist nicht nachvollziehbar dargestellt, wie die Hochrechnung auf

die GKV-Patientinnen erfolgte. Für eine transparente Darstellung von Routinedatenanalysen wird eine Orientierung an Berichtsstandards wie z. B. der standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen [10].

Im Jahr 2024 wurden die Ergebnisse einer Analyse des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) zur Endometriose veröffentlicht. Darin wurde anhand von Abrechnungsdaten zu allen Personen in der GKV die Prävalenz der Mädchen und Frauen ab 10 Jahren mit der Diagnose Endometriose erhoben. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit einer gesicherten Diagnose Endometriose (N80.-). Zusätzlich musste eine der folgenden Kriterien zur Diagnosevalidierung erfüllt sein: (a) mindestens 1 weitere dokumentierte Diagnose in den 3 nachfolgenden Quartalen, (b) eine durch eine Fachärztin / einen Facharzt der gynäkologischen Fachgruppen gestellte Diagnose, (c) mindestens eine spezifische abgerechnete diagnostische Leistung nach Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) im selben Behandlungsfall wie die Diagnose oder (d) eine dokumentierte spezifische operative Leistung (diagnostisch oder chirurgisch) im gleichen Quartal.

Für das Jahr 2022 ergab sich eine prävalente Anzahl von ca. 340 000 Patientinnen, davon betraf ein Anteil von ca. 75 % (ca. 255 000 Patientinnen) die für das Anwendungsgebiet Relugolix/E2/NETA relevante Altersgruppe von 18 bis 49 Jahren. Dieser Anteil lässt sich mithilfe der im Bericht abgebildeten rohen altersspezifischen Diagnoseprävalenz (siehe Abbildung 1 [11]) ermitteln. Unter Annahme eines konstanten Anteils zwischen den Jahren 2021 und 2022 liegt die Anzahl 2021 bei ca. 242 250 Patientinnen. Bei einem Abgleich mit der vom pU herangezogenen Anzahl an Patientinnen in der GKV mit der Diagnose Endometriose im Alter von 18 bis 49 Jahren im Jahr 2021 (siehe Schritt 1: 127 776 Patientinnen + ggf. stationäre Fälle) ist die entsprechende Anzahl in der Analyse des Zi deutlich höher. Der Analyse lässt sich jedoch nicht entnehmen, wie viele Patientinnen eine medikamentöse oder chirurgische Therapie ihrer Endometriose erhalten haben.

### **Zu Schritt 2: Patientinnen, bei denen eine verordnete Therapie mit der Diagnose verlinkt wurde**

In Schritt 2 werden nur noch solche Patientinnen betrachtet, die aufgrund einer endometriosebedingten Symptomatik eine medikamentöse Therapie in Anspruch genommen haben. Hierbei wurden ausschließlich Therapien eingeschlossen, die mit der Diagnose Endometriose durch die Gynäkologin oder den Gynäkologen verlinkt wurden. Der pU macht keine Angaben dazu, welche Therapien im Einzelnen in der Verlinkung berücksichtigt wurden. Des Weiteren wurden Therapien, die zwar am Tag der Diagnosestellung verordnet wurden, aber keine Verlinkung zur Endometriose aufwiesen, nicht berücksichtigt. Dieses Vorgehen ist zwar grundsätzlich nachvollziehbar, kann allerdings eine Unterschätzung darstellen. Dem Analysebericht ist zu entnehmen, dass nicht immer eine Verlinkung von einer Therapie zur Diagnose von den Ärztinnen und Ärzten durchgeführt wird, obwohl diese besteht.

### **Zu Schritt 3: vorbehandelte Patientinnen mit symptomatischer Endometriose**

Der pU verwendet den medianen Anteil in Höhe von 34,4 % für Schmerzen, die zum Ende des Behandlungszeitraums mit Gestagenen noch immer bestehen [5], und wendet diesen auf die in Schritt 2 ermittelte Anzahl an Patientinnen an. In der Publikation wird neben dem Median auch eine Spanne (7 bis 73 %) berichtet, an der das Ausmaß der bestehenden Unsicherheit ersichtlich ist. Des Weiteren wurde nur die Schmerzkategorie „Schmerzen, die zum Ende des Behandlungszeitraums noch immer bestehen“ berücksichtigt. Diese Auswahl wird vom pU nicht begründet. Der Ausschluss der anderen berichteten Schmerzkategorie (fehlende Response) führt zu einer Unterschätzung, da diese einen zusätzlichen Anteil von 13,7 % (3,3 bis 23,5 %) umfasst. Der Anteil mit einer Rückkehr der Schmerzen nach Behandlungsende wäre grundsätzlich ebenfalls zu berücksichtigen, allerdings liegen dazu keine Daten vor.

Des Weiteren besteht Unsicherheit bei der Übertragbarkeit dieses Anteilswertes auf die Patientinnen aus Schritt 2: Der Anteilswert bezieht sich ausschließlich auf Frauen, die Gestagene erhalten haben. Das Anwendungsgebiet schränkt die medikamentöse Vortherapie jedoch nicht auf Gestagene ein.

### **Zu Schritt 4: Vollstationäre Patientinnen im Alter von 18 bis unter 50 Jahren mit Endometriose im Jahr 2021**

In der Auswertung zur Ermittlung der Anzahl an vollstationären Patientinnen zwischen 18 und unter 50 Jahren mit der Hauptdiagnose Endometriose (N80.-) werden auch Aufenthalte zur Diagnostik berücksichtigt. Um herauszufinden, wie hoch die Anzahl der Betroffenen ist, führt der pU eine weitere Analyse mithilfe einer Anfrage an das Statistische Bundesamt [12] unter Berücksichtigung der 3 häufigsten OPS-Codes durch. Es zeigt sich eine Überschätzung um 1755 Patientinnen. Auf der anderen Seite bleiben ambulante Eingriffe unberücksichtigt, sodass die Anzahl der Patientinnen mit chirurgischer Behandlung insgesamt unsicher ist.

### **Zu Schritt 7: Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation**

Es ist unklar, wie viele Patientinnen mit medikamentöser Therapie aus der IQVIA Disease Analyzer Datenbank im selben Zeitraum im Rahmen der deutschen Krankenhausstatistik erfasst wurden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass in der Herleitung erfasste stationäre Patientinnen (Schritt 6) zusätzlich im ambulanten Bereich über eine Diagnose und Verschreibung zur Therapie der Endometriose aufgegriffen werden können (Schritt 3). Daraus resultiert eine mögliche Doppelzählung von Patientinnen und eine Überschätzung bei der Addition der Zahlen in Schritt 7.

### **Sonstiges**

Der pU berücksichtigt die Vorgabe des G-BA, dass für Patientinnen mit Endometriose zum aktuellen Behandlungszeitpunkt invasive Behandlungsoptionen nicht infrage kommen, nicht.

## **Gesamtbewertung**

Zusammenfassend gibt es sowohl unterschätzende als auch überschätzende Faktoren. Zu den unterschätzenden Faktoren zählt, dass im Anteilswert zu den vorbehandelten Patientinnen mit symptomatischer Endometriose keine Patientinnen eingeschlossen wurden, die auf die Therapie mit Gestagenen eine fehlende Response aufwiesen oder bei denen die Schmerzen nach Behandlungsende zurückgekehrt sind. Außerdem kann es sein, dass nicht alle Therapien mit einer Diagnose Endometriose verlinkt wurden, obwohl die Therapie direkt mit der Endometriose im Zusammenhang stand. Zu den überschätzenden Faktoren zählt eine mögliche Doppelzählung der ambulant und stationär behandelten Patientinnen, da davon auszugehen ist, dass auch die stationären Patientinnen mit einem Rezidiv eine verlinkte medikamentöse Therapie erhalten haben und damit bereits in Schritt 3 enthalten sind.

Anzumerken ist außerdem, dass die Gesamtzahl der Patientinnen mit Endometriose im Vergleich mit Angaben in der Literatur [11] vergleichsweise niedrig liegt. Hierbei liegen allerdings in der Quelle keine Angaben zum Anteil der Patientinnen mit medikamentöser oder chirurgischer Therapie ihrer Endometriose vor.

Insgesamt ist die vom pU bestimmte Anzahl an Patientinnen in der GKV-Zielpopulation somit unsicher.

Anzahlen zu den Patientinnen der Teilpopulationen, die sich aufgrund der vom G-BA benannten Fragestellungen ergeben, liegen in Modul 3B nicht vor.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen**

Laut pU sind innerhalb der nächsten 5 Jahre keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Prävalenz der Erkrankung zu erwarten. Der pU führt aus, dass unklar ist, ob gesellschaftliche Veränderungen wie beispielsweise eine bessere gesundheitliche Aufklärung und ein gesteigertes Bewusstsein für die Thematik dazu führen, dass Endometriose häufiger diagnostiziert wird.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen <sup>a</sup>	Kommentar
Relugolix/E2/NETA	symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, davon	8163–13 925	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen in der GKV-Zielpopulation unsicher. Es gibt sowohl unterschätzende als auch überschätzende Faktoren. Zu den unterschätzenden Faktoren zählt, dass <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ggf. nicht alle Patientinnen berücksichtigt wurden, bei denen eine Therapie für die Endometriose verordnet wurde, und</li> <li>▪ die Operationalisierung und Übertragbarkeit des Anteilswerts der vorbehandelten Patientinnen mit symptomatischer Endometriose fragwürdig ist.</li> </ul> Zu den überschätzenden Faktoren zählt, dass <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Doppelzählungen durch die Addition von Patientinnen (Schritt 3 und 6) möglich sind.</li> </ul>
	Patientinnen, für die eine Behandlung mit Dienogest infrage kommt (Fragestellung 1)	k. A.	Der pU macht keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen in den Teilpopulationen.
	Patientinnen, für die eine Behandlung mit Dienogest nicht (mehr) infrage kommt (Fragestellung 2)	k. A.	
<p>a. Angaben des pU</p> <p>E2: Estradiol; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; NETA; Norethisteronacetat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für die symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, folgende zweckmäßige Vergleichstherapien benannt:

- Fragestellung 1 (Patientinnen, für die eine Behandlung mit Dienogest infrage kommt):
  - Dienogest
- Fragestellung 2 (Patientinnen, für die eine Behandlung mit Dienogest nicht [mehr] infrage kommt):
  - Gonadotropin freisetzendes Hormon(GnRH)-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin).

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen mit Endometriose, die für eine Behandlung mit Relugolix/E2/NETA in Frage kommen, zum aktuellen Behandlungszeitpunkt invasive Behandlungsoptionen nicht infrage kommen. Außerdem soll gemäß G-BA eine adäquate Schmerztherapie in beiden Studienarmen angeboten werden.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA weder zur Einteilung des Anwendungsgebiets in die 2 Patientengruppen noch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Stattdessen benennt er für die gesamte Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie als Vergleichstherapie unter Berücksichtigung des Beschwerdebildes, der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde, der Vortherapien und der Präferenzen der Patientin unter Auswahl von:

- Analgetika,
- GnRH Analoga sowie
- invasiven Behandlungsoptionen.

Der pU stellt für diese Therapieoptionen die Kosten dar. Daneben berechnet er ergänzend die Kosten von Dienogest.

Nachfolgend werden ausschließlich die vom pU dargestellten Kosten zu den vom G-BA benannten Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapien bewertet. Dies sind die Kosten von Dienogest sowie die Kosten der GnRH-Analoga Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Nafarelin.

## **GnRH-Analoga und Add-back Therapie**

Die Fachinformationen der GnRH-Analoga empfehlen eine Behandlungsdauer von höchstens 6 Monaten [13-17] bzw. eine Behandlungsdauer von in der Regel 6 Monaten [18]. In Einzelfällen wird auf eine längere Therapiedauer z. B. von bis zu 1 Jahr hingewiesen, wenn über den gesamten 1-Jahreszeitraum täglich zusätzlich Norethisteronacetat (ein Gestagen) als sogenannte Add-back Therapie eingesetzt wird [14]. Laut S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Endometriose“ [4] ist die Behandlung mit GnRH-Analoga in der Regel auf einen Zeitraum von 3 bis 6 Monaten beschränkt. Sie sei mit einer geeigneten Add-back Therapie bis zu 12 Monaten möglich, wobei als Add-back Therapie sowohl Gestagen und kombinierte Estrogen-Gestagenpräparate verwendet werden können.

Der pU gibt für die Darstellung der Kosten für eine Therapie mit GnRH-Analoga eine Behandlungsdauer von ausschließlich 1 Jahr an und stellt exemplarisch mögliche Add-back Therapien dar (Tibolon, Estradiol Transdermales Pflaster, Estradiol Gel + Progesteron). Den Fachinformationen [13-18] der GnRH-Analoga ist nicht zu entnehmen, dass eine Add-back Therapie regelhaft zur Anwendung kommt. Die vom pU herangezogenen Wirkstoffe der Add-back Therapie sind vor dem Hintergrund der Vorgaben in der S2K-Leitlinie nicht vollständig nachvollziehbar und zudem begründet der pU seine Auswahl nicht. Es können grundsätzlich auch andere Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen zur Anwendung kommen.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Da in den Fachinformationen von Relugolix/E2/NETA und Dienogest keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird für diese Therapien in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt [1,19]. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass bislang keine Erfahrungen zur Behandlung mit Dienogest über 15 Monate vorliegen [19].

Der pU gibt für eine Therapie mit GnRH-Analoga (Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Nafarelin) mit Add-back Therapie eine Behandlungsdauer von 1 Jahr an. Dies ist gemäß Fachinformationen [13-18] nicht der Regelfall (siehe Abschnitt II 2). Demnach beträgt die Behandlungsdauer mit einem GnRH-Analagon maximal 6 Monate [13-17] bzw. in der Regel 6 Monaten [18]. In der Fachinformation von Leuprorelin wird auf die Möglichkeit hingewiesen, die Behandlungsdauer auf bis zu 1 Jahr zu verlängern, wenn zusätzlich 5 mg Norethisteronacetat täglich als Add-back Therapie eingesetzt wird [14].

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Relugolix/E2/NETA und Dienogest entsprechen den Fachinformationen [1,19].

Auf Grundlage der Behandlungsdauer in den Fachinformationen für die GnRH-Analoga [13-18] ergibt sich für den Regelfall mit Ausnahme von Buserelin ein geringerer Verbrauch als vom pU angegeben (siehe Abschnitt II 2). Für Buserelin ist die vom pU angegebene Untergrenze des Verbrauchs als Obergrenze plausibel.

Auf Grundlage der vom pU angenommenen Behandlungsdauer von 1 Jahr für die GnRH-Analoga und der Add-back Therapie, ergeben sich folgende Bewertungen: Der Verbrauch von Leuprorelin, Nafarelin sowie Buserelin ist für 1 Jahr plausibel. Für Goserelin und Triptorelin setzt der pU einen Verbrauch an, bei dem die Behandlungsdauer über 1 Jahr hinausgeht.

Die Fachinformationen der vom pU herangezogenen Präparate der Add-back Therapie führen das relevante Anwendungsgebiet nicht auf. Daher ist dafür keine entsprechende Dosierung zu entnehmen. Der pU legt jeweils eine Dosierung eines abweichenden Anwendungsgebiets aus der Fachinformation zugrunde [20-23]. Darauf basierend ist der Verbrauch für Tibolon, Estradiol Transdermales Pflaster und Estradiol Gel + Progesteron für 1 Jahr plausibel.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Relugolix/E2/NETA, Dienogest und den GnRH-Analoga (Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Nafarelin) und der Add-back Therapie (Tibolon, Estradiol Transdermales Pflaster, Estradiol Gel + Progesteron) geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2023 wieder.

Für Dienogest ergeben sich bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedrigere Kosten als vom pU angegeben.

Bei Goserelin steht ein wirtschaftlicheres Präparat in Form einer größeren Packung zur Verfügung.

Für Leuprorelin stellt der pU die Kosten für 2 Präparate dar.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt an, dass den Fachinformationen [1,13,15-19,21,24] von Relugolix/E2/NETA, Dienogest, der GnRH-Analoga (Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Nafarelin) und der Add-back Therapie (Tibolon, Estradiol Transdermales Pflaster, Estradiol Gel + Progesteron) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind. Dies ist nachvollziehbar.

### **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6. Der pU ermittelt für Relugolix/E2/NETA Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 1109,30 €. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Arzneimittelkosten für Dienogest sind überschätzt und liegen bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedriger als vom pU angegeben.

Auf Grundlage der Angaben in den Fachinformationen [13-18] ergeben sich für den Regelfall geringere Arzneimittelkosten für die GnRH-Analoga (siehe Abschnitt II 2.1).

Auf Grundlage der vom pU angenommenen Behandlungsdauer von 1 Jahr für die GnRH-Analoga ergeben sie folgende Bewertungen:

Die Arzneimittelkosten für Buserelin, Leuprorelin und Nafarelin sind plausibel. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Goserelin sind nicht nachvollziehbar und überschätzt, da der Verbrauch zu hoch angesetzt wurde und außerdem ein wirtschaftlicheres Präparat zur Verfügung steht. Eine Überschätzung liegt auch für Triptorelin aufgrund eines zu hoch angesetzten Verbrauchs vor.

Der pU macht außerdem Angaben zu den Kosten einer Add-back-Therapie mit den Wirkstoffen (Tibolon, Estradiol Transdermales Pflaster, Estradiol Gel + Progesteron). Eine Add-back-Therapie kommt allerdings nicht regelhaft zur Anwendung. Darüber hinaus sind die vom pU gewählten Wirkstoffe vor dem Hintergrund der Vorgaben in der S2K-Leitlinie nicht vollständig nachvollziehbar und es können grundsätzlich auch andere Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen zur Anwendung kommen. In Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6 wird eine Spanne aus der kostengünstigen und der teuren Add-back Therapie des pU dargestellt [21].

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>						
Relugolix/E2/NETA + ggf. zuzüglich Kosten für eine Schmerztherapie <sup>b</sup>	symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden	1109,30	0	0	1109,30	Die Angaben des pU sind plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Dienogest + ggf. zuzüglich Kosten für eine Schmerztherapie <sup>b</sup>	symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Dienogest in Frage kommt (Teilpopulation 1)	184,33	0	0	184,33	Die Arzneimittelkosten liegen bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedriger als vom pU angegeben.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
GnRH-Analoga + ggf. zuzüglich Kosten für eine Schmerztherapie <sup>b</sup>	symptomatische Behandlung von erwachsenen					
Goserelin	Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Dienogest nicht (mehr) in Frage kommt (Teilpopulation 2)	2581,46	0	0	2581,46	Die Arzneimittelkosten sind für die GnRH-Analoga auf Grundlage der Annahmen des pU (Behandlung über 1 Jahr) für Buserelin, Leuprorelin und Nafarelin plausibel. Für Goserelin und Triptorelin sind die Arzneimittelkosten aufgrund eines zu hohen Verbrauchs überschätzt. Es steht außerdem ein wirtschaftlicheres Präparat für Goserelin zur Verfügung.
Leuprorelin		1774,72–1813,08	0	0	1774,72–1813,08	
Triptorelin		2739,24	0	0	2739,24	
Nafarelin		2325,83–4472,75 <sup>c</sup>	0	0	2325,83–4472,75 <sup>c</sup>	
Buserelin		2361,66–4554,63 <sup>d</sup>	0	0	2361,66–4554,63 <sup>d</sup>	
Jeweils zuzüglich Kosten für eine Add-back Therapie <sup>e</sup>		81,40–409,12			81,40–409,12	Eine Add-back-Therapie kommt laut Fachinformationen [13-18] nicht regelhaft zur Anwendung. Darüber hinaus sind die vom pU gewählten Wirkstoffe vor dem Hintergrund der Vorgaben in der S2K-Leitlinie nicht vollständig nachvollziehbar [4]. Es können grundsätzlich auch andere Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen zur Anwendung kommen.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<p>a. Angaben des pU  b. Der pU gibt an, dass die Kosten für Analgetika patientenindividuell unterschiedlich sind.  c. Kosten der Obergrenze ergeben sich aus einem alternativen Behandlungsmodus, wenn die Regelblutung trotz Medikation weiterhin auftritt [17].  d. Kosten der Obergrenze ergeben sich aus einem alternativen Behandlungsmodus im Ermessen der Ärztin oder des Arztes [18].  e. Der pU wählt die Wirkstoffe Tibolon, Estradiol Transdermales Pflaster und Estradiol Gel + Progesteron.</p> <p>E2: Estradiol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; k. A.: keine Angabe; NETA: Norethisteronacetat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass Kontraindikationen oder mögliche Therapieabbrüche keinen großen Einfluss auf die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation haben. Er geht allerdings davon aus, dass insbesondere bei den invasiven Verfahren Rückgänge zugunsten der Therapie mit Relugolix/E2/NETA zu verzeichnen sein werden. Auch Patientinnen, die mit bisherigen Therapieoptionen noch keine ausreichende Schmerzreduktion erreicht haben, könnten laut pU zu einer Behandlung mit Relugolix/E2/NETA wechseln. Es ist darauf hinzuweisen, dass Relugolix/E2/NETA aufgrund der empfängnisverhütenden Wirkung nicht bei Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch eingesetzt werden kann [1].

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gedeon Richter. Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Statistisches Bundesamt. Glossar: Gebärfähiges Alter [online]. 2023 [Zugriff: 24.04.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Glossar/gebaerfaehiges-alter.html>.
3. Iqvia Disease Analyzer. Diagnostik und Therapie der Endometriose – Patientenpopulation\* und Verordnungsmuster; VERTRAULICH [unveröffentlicht]. 2022.
4. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Diagnosis and therapy of endometriosis; Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 045/015) [online]. 2020 [Zugriff: 10.11.2021]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-045I\\_S2k\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Endometriose\\_2020-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-045I_S2k_Diagnostik_Therapie_Endometriose_2020-09.pdf).
5. Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis; a systematic review. Fertil Steril 2017; 108(1): 125-136. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.004>.
6. Statistisches Bundesamt. 23131-0002 Krankenhauspatienten; Deutschland, Jahre, Geschlecht, Altersgruppen, Hauptdiagnose ICD-10 (1-3-Steller Hierarchie) [online]. 2022 [Zugriff: 19.12.2022]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=23131-0002&bypass=true&levelindex=1&levelid=1672486912886#abreadcrumb>.
7. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. Hum Reprod Update 2009; 15(4): 441-461. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp007>.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 05.12.2022]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2021\\_K\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf).

9. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes für 2021; 12411-0003; Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Geschlecht [online]. 2022 [Zugriff: 05.12.2022]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1670242778902&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0003&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
10. Swart E, Bitzer EM, Gothe H et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA) – ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. Gesundheitswesen 2016; 78(Suppl 1): e145-e160. <https://doi.org/10.1055/s-0042-108647>.
11. Kohring C, Holstiege J, Heuer J et al. Endometriose in der vertragsärztlichen Versorgung – Regionale und zeitliche Trends im Zeitraum 2012 bis 2022 [online]. 2024 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: <https://doi.org/10.20364/VA-24.01>.
12. Statistisches Bundesamt. DRG-Statistik 2021; Patienten mit einer Hauptdiagnose N80x und den dazu angefallenen Operationen und Prozeduren [unveröffentlicht]. 2022.
13. AstraZeneca GmbH. Zoladex®-GYN. 1998.
14. Takeda GmbH. Enantone®-Gyn Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. 1999. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
15. Takeda. Trenantone-Gyn 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. 2002.
16. Ferring GmbH. DECAPEPTYL Gyn 3,75 mg. 1995.
17. Pfizer Pharma GmbH. Synarela®. 1995.
18. GmbH CA. METRELEF® 0,15 mg Nasenspray, Lösung. 1994. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/termsfuse.xhtml>.
19. Hexal. Verybel HEXAL 2 mg Tabletten Dienogest [online]. 2019 [Zugriff: 13.09.2023]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/termsfuse.xhtml>.
20. Besins Healthcare Germany. Gynokadin Dosiergel. 2005.
21. Meda Pharma. DERMESTRIL 25 µg/24 Stunden, DERMESTRIL 50 µg/24 Stunden [online]. 1996 [Zugriff: 21.03.2023].
22. Mithra Pharmaceuticals. Tibelia 2,5 mg Tabletten [online]. 2016 [Zugriff: 13.09.2023]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/termsfuse.xhtml>.
23. Besins Healthcare Germany. Utrogest 100 mg Weichkapseln, Utrogest 200 mg Weichkapseln. 2016.
24. Takeda. Enantone-Gyn Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel [online]. 1999 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.