



IQWiG-Berichte – Nr. 1251

**Relugolix/Estradiol/Nor-
ethisteronacetat
(Uterusmyome) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-112
Version: 1.0
Stand: 29.11.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.08.2021

Interne Auftragsnummer

A21-112

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Karl-Werner Schweppe, Stiftung Endometriose Forschung

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Susanne Haag
- Nadia Abu Rajab
- Deborah Ingenhag-Reister
- Petra Kohlepp
- Sarah Mostardt
- Daniela Preukschat
- Anke Schulz
- Dorothea Sow

Schlagwörter

Relugolix, Estradiol, Norethisteron Acetat, Leiomyom, Nutzenbewertung, NCT03049735, NCT03103087

Keywords

Relugolix, Estradiol, Norethindrone Acetate, Leiomyoma, Benefit Assessment, NCT03049735, NCT03103087

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------------|
| Tabellenverzeichnis | v |
| Abbildungsverzeichnis | vii |
| Abkürzungsverzeichnis | viii |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 1.1 Verlauf des Projekts | 1 |
| 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung | 1 |
| 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| 2 Nutzenbewertung | 3 |
| 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | 3 |
| 2.2 Fragestellung | 10 |
| 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool | 11 |
| 2.3.1 Eingeschlossene Studien | 12 |
| 2.3.2 Studiencharakteristika | 13 |
| 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 26 |
| 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte | 26 |
| 2.4.2 Verzerrungspotenzial..... | 30 |
| 2.4.3 Ergebnisse | 32 |
| 2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren | 40 |
| 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 43 |
| 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 44 |
| 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen | 46 |
| 3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie | 50 |
| 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) | 50 |
| 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 50 |
| 3.1.2 Therapeutischer Bedarf | 50 |
| 3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation | 50 |
| 3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 55 |
| 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) | 56 |
| 3.2.1 Behandlungsdauer | 57 |
| 3.2.2 Verbrauch | 57 |
| 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 57 |

| | | |
|-----------------|---|-----------|
| 3.2.4 | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 59 |
| 3.2.5 | Jahrestherapiekosten..... | 59 |
| 3.2.6 | Versorgungsanteile | 60 |
| 4 | Zusammenfassung der Dossierbewertung..... | 61 |
| 4.1 | Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 61 |
| 4.2 | Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 61 |
| 4.3 | Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 62 |
| 4.4 | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 64 |
| 4.5 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 66 |
| 5 | Literatur | 80 |
| Anhang A | Suchstrategien..... | 85 |
| Anhang B | Abbildungen der selbst berechneten Metaanalysen..... | 86 |
| Anhang C | Ergänzende Darstellung der Anteile an Respondern im Studienverlauf für die Endpunkte bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens und bestätigte Amenorrhö | 87 |
| Anhang D | Ergebnisse zu Nebenwirkungen | 89 |
| D.1 | LIBERTY 1..... | 90 |
| D.2 | LIBERTY 2..... | 94 |
| Anhang E | Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, ergänzende Darstellung)..... | 97 |
| Anhang F | Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)..... | 98 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Relugolix/E2/NETA | 3 |
| Tabelle 3: Relugolix/E2/NETA – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 8 |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Relugolix/E2/NETA | 10 |
| Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Relugolix/E2/NETA vs. patientenindividuelle Therapie | 12 |
| Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo | 14 |
| Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo | 16 |
| Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo | 23 |
| Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo | 26 |
| Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo | 28 |
| Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo | 31 |
| Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo | 33 |
| Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo | 35 |
| Tabelle 14: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo | 42 |
| Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Relugolix/E2/NETA vs. abwartendes Vorgehen | 45 |
| Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen | 47 |
| Tabelle 17: Relugolix/E2/NETA – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 48 |
| Tabelle 18: Relugolix/E2/NETA – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 61 |
| Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation | 62 |
| Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr | 64 |
| Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo | 87 |
| Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo, LIBERTY 1 | 90 |
| Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo, LIBERTY 1 | 91 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo, LIBERTY 1 | 91 |
| Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo, LIBERTY 1 | 92 |
| Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo, LIBERTY 2 | 94 |
| Tabelle 27: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo, LIBERTY 2 | 95 |
| Tabelle 28: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo, LIBERTY 2 | 95 |
| Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo, LIBERTY 2 | 96 |
| Tabelle 30: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo | 97 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Design der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 | 18 |
| Abbildung 2: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung) | 51 |
| Abbildung 3: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel und Haenzel), bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens | 86 |
| Abbildung 4: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel und Haenzel), bestätigte Amenorrhö (ergänzend dargestellt) | 86 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ATC | Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code |
| BPD | Bleeding and Pelvic Discomfort |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DRG | Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe) |
| DXA | Dual X-Ray Absorptiometry |
| E2 | Estradiol |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| G-DRG | German DRG |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| GnRH | Gonadotropin-Releasing Hormone |
| ICD-10-GM | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KI | Konfidenzintervall |
| MBL | Menstrual Blood Loss (menstrueller Blutverlust) |
| MedDRA | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung |
| NETA | Norethisteronacetat |
| NRS | numerische Rating-Skala |
| OPS | Operationen- und Prozedurenschlüssel |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMD | standardisierte Mittelwertdifferenz |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| UFS-QoL | Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life |
| VAS | visuelle Analogakala |

1 Hintergrund

1.1 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 31.08.2021 übermittelt.

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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.

1.2 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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| | |
|---|--|
| Kapitel 2 – Nutzenbewertung | |
| Abschnitt 2.1 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung |
| Abschnitte 2.2 bis 2.5 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht |
| Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie | |
| Abschnitte 3.1 und 3.2 | <p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) |
| Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung | |
| Abschnitte 4.1 bis 4.5 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1] |
| AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; 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 [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare 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.

2 Nutzenbewertung

2.1 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 SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.08.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination aus Relugolix, Estradiol (E2) und Norethisteronacetat (NETA) (im Folgenden als Relugolix/E2/NETA bezeichnet) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

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

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---|--|
| erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter ^b mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen | <p>patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ abwartendem Vorgehen ▪ einer symptomorientierten Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (Für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und / oder starken Regelblutung [Menorrhagie, Hypermenorrhö] ausreichend ist) ▫ Ulipristalacetat (für Patientinnen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und / oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind) ▪ invasiven Behandlungsoptionen |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Relugolix/E2/NETA kann aufgrund der empfängnisverhütenden Wirkung nicht bei Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch eingesetzt werden. Nach Absetzen der Behandlung ist die Empfängnisverhütung nicht mehr gegeben [3]. E2: Estradiol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NETA: Norethisteronacetat</p> | |

Der pU folgt zunächst der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und benennt eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Berücksichtigung der

vom G-BA genannten Therapieoptionen. Bei der Informationsbeschaffung relevanter Studien für die Nutzenbewertung hat der pU entsprechend alle in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Therapieoptionen berücksichtigt.

Nachfolgend führt der pU jedoch aus, dass er die Benennung von Ulipristalacetat als Therapieoption aufgrund bestehender Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Risikos einer Leberschädigung sowie aufgrund des aktuell unklaren Stellenwert in der Versorgung kritisch sieht. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, dies bedeutet unter Einbezug von Ulipristalacetat, durchgeführt.

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.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung sind die Zwillingsstudien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 relevant. Es handelt sich um multinationale, randomisierte, doppelblinde Studien zum Vergleich von Relugolix + E2/NETA (freie Kombination) mit Placebo. Relugolix + E2/NETA ist als Fixkombination zugelassen, die Ergebnisse der freien Kombination können für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Eingeschlossen wurden prämenopausale Frauen im Alter von 18 bis einschließlich 50 Jahren mit Uterusmyomen und damit assoziierten starken Menstruationsblutungen. Ausgeschlossen wurden unter anderem Patientinnen mit schnell wachsenden Uterusmyomen, Patientinnen, bei denen innerhalb von 6 Monaten nach Studieneinschluss gynäkologische Operationen oder Ablationsverfahren für Uterusmyome geplant sind, Patientinnen mit aktueller Osteoporose oder Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoporose (z. B. Z-Score für die Knochenmineraldichte $< -2,0$, Osteoporose in der Vorgeschichte oder eine aktuelle / vorangegangene andere Stoffwechselerkrankung im Zusammenhang mit dem Knochenstoffwechsel sofern nicht adäquat behandelt) sowie Patientinnen mit einem Hämoglobinwert $< 8,0$ g/dL.

Das Design der beiden Studien umfasste eine bis zu 13-wöchige Screeningphase gefolgt von einer 24-wöchigen Behandlungsphase mit monatlichen Visiten, in der die Patientinnen Relugolix + E2/NETA (gemäß Fachinformation) oder Placebo erhielten. Neben der Studienmedikation hatten die Patientinnen jeweils in beiden Studienarmen die Möglichkeit Analgetika zur Behandlung Uterusmyom-assoziiierter Schmerzen sowie Eisensupplemente bei Eisenmangelanämie einzunehmen.

Primärer Endpunkt in beiden Studien war der Anteil der Patientinnen mit bestätigter klinisch relevanter Reduktion des menstruellen Blutverlust(MBL)-Volumens. Patientenrelevante

sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In den beiden Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurde im Vergleichsarm Placebo verabreicht. Die Placebogabe in Verbindung mit der erlaubten Begleitmedikation in den beiden Studien wird als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Für die Nutzenbewertung können entsprechend auf Basis der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 nur Aussagen für diejenigen Patientinnen getroffen werden, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist. In der vorliegenden Situation verbleibt jedoch eine Unsicherheit, ob für alle Patientinnen in den beiden Studien ein abwartendes Vorgehen die patientenindividuell am besten geeignete Therapieoption darstellt oder ob für einige Patientinnen ggf. eine andere Therapieoption patientenindividuell besser geeignet gewesen wäre (Ulipristalacetat oder invasive Behandlungsoptionen). Insgesamt führt die Unsicherheit hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 nicht zum Ausschluss der Studie. Die Unsicherheit fließt jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein. Zu Patientinnen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine symptomorientierte Behandlung (mit Gestagenen oder Ulipristalacetat) oder eine invasive Behandlungsoption patientenindividuell am besten geeignet ist, liegen keine Daten vor.

Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller relevanten Endpunkte (mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs) ist in beiden Studien hoch, beim Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt bei niedrigem Verzerrungspotenzial eine reduzierte Aussagesicherheit vor.

Die oben beschriebenen Limitationen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 führen zu einer reduzierten Aussagesicherheit. Auf Basis der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 können daher insgesamt maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Es traten in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zum abwartenden Vorgehen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität*Bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens*

Für den Endpunkt bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens zu Woche 24 (mindestens einmal bestätigte Response zu Woche 24) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix + E2/NETA. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen.

Schmerz (numerische Rating-Skala [NRS])

Für den Endpunkt Schmerz, erhoben mit der NRS, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix + E2/NETA. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen.

Gesundheitszustand (visuelle Analogskala des EQ-5D [EQ-5D VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der VAS des EQ-5D zeigt sich für die Änderungen zwischen Studienbeginn und Woche 24 in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (Symptom Severity Scale des Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life questionnaire [UFS-QoL])

Für den Endpunkt Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix + E2/NETA. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*Gesamtscore des UFS-QoL*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den Gesamtscore des UFS-QoL zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix + E2/NETA. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird eine SMD betrachtet. Das 95 %-KI für den Gesamtscore liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im

Vergleich zu abwartendem Vorgehen. Neben dem Gesamtscore zeigen auch alle 6 Subskalen des UFS-QoL ein konsistent positives Ergebnis zum Vorteil von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu einem abwartenden Vorgehen.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs, vasomotorische Ereignisse (UEs), skelettbezogene Ereignisse (SUEs)

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs, vasomotorische Ereignisse (UEs) sowie skelettbezogene Ereignisse (SUEs) zeigen sich in der Metaanalyse der Studien jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Im Hinblick auf die Aussagekraft der Ergebnisse zu skelettbezogenen Ereignissen (SUEs) wird darauf hingewiesen, dass die Dauer der LIBERTY-Studien mit 24 Wochen für eine ausreichende Beurteilung skelettbezogener Ereignisse zu kurz ist und dafür Langzeitdaten notwendig sind, insbesondere da für die Gabe von Relugolix/E2/NETA gemäß Zulassung keine zeitliche Begrenzung vorgesehen ist.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Relugolix/E2/NETA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Patientinnen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist

In der Gesamtschau ergeben sich für Patientinnen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist, mehrere positive Effekte von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen innerhalb einer Beobachtungszeit von 24 Wochen.

Für den Endpunkt bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen. Hinzu kommen weitere positive Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Hier ergibt sich für die Endpunkte Schmerz (NRS), Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (Gesamtscore des UFS-QoL) jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA. Die Vorteile basierend auf diesen patientenberichteten Endpunkten unterstützen insgesamt den Anhaltspunkt für einen

beträchtlichen Zusatznutzen, der sich für die bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens zeigt. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen weder Vor- noch Nachteile vor. Allerdings ist die Dauer der LIBERTY-Studien mit 24 Wochen für eine ausreichende Bewertung skelettbezogener Ereignisse zu kurz.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu einem abwartenden Vorgehen.

Patientinnen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine symptomorientierte Behandlung (mit Gestagenen oder Ulipristalacetat) oder eine invasive Behandlungsoption patientenindividuell am besten geeignet ist

Für Patientinnen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine symptomorientierte Behandlung (mit Gestagenen oder Ulipristalacetat) oder eine invasive Behandlungsoption patientenindividuell am besten geeignet ist, legt der pU keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.

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

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter ^b mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen | patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ abwartendem Vorgehen ▪ einer symptomorientierten Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (Für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und / oder starken Regelblutung [Menorrhagie, Hypermenorrhö] ausreichend ist) ▫ Ulipristalacetat (für Patientinnen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und / oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind) ▪ invasiven Behandlungsoptionen | Patientinnen, für die ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| | | Patientinnen, für die eine symptomorientierte Behandlung (mit Gestagenen oder Ulipristalacetat) oder eine invasive Behandlungsoption patientenindividuell am besten geeignet ist: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt |
| a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Relugolix/E2/NETA kann aufgrund der empfängnisverhütenden Wirkung nicht bei Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch eingesetzt werden. Nach Absetzen der Behandlung ist die Empfängnisverhütung nicht mehr gegeben [3]. E2: Estradiol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NETA: Norethisteronacetat; pU: pharmazeutischer Unternehmer | | |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination aus Relugolix, Estradiol (E2) und Norethisteronacetat (NETA) (im Folgenden als Relugolix/E2/NETA bezeichnet) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

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

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---|--|
| erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter ^b mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen | <p>patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ abwartendem Vorgehen ▪ einer symptomorientierten Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (Für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und / oder starken Regelblutung [Menorrhagie, Hypermenorrhö] ausreichend ist) ▫ Ulipristalacetat (für Patientinnen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und / oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind) ▪ invasiven Behandlungsoptionen |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Relugolix/E2/NETA kann aufgrund der empfängnisverhütenden Wirkung nicht bei Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch eingesetzt werden. Nach Absetzen der Behandlung ist die Empfängnisverhütung nicht mehr gegeben [3].</p> <p>E2: Estradiol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NETA: Norethisteronacetat</p> | |

Der pU folgt zunächst der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und benennt eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Berücksichtigung der vom G-BA genannten Therapieoptionen. Bei der Informationsbeschaffung relevanter Studien für die Nutzenbewertung hat der pU entsprechend alle in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Therapieoptionen berücksichtigt.

Nachfolgend führt der pU jedoch aus, dass er die Benennung von Ulipristalacetat als Therapieoption aufgrund bestehender Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Risikos einer Leberschädigung sowie aufgrund des aktuell unklaren Stellenwert in der Versorgung kritisch sieht [4,5].

Hintergrund ist, dass im März 2020 zu Ulipristalacetat ein Risikobewertungsverfahren seitens der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) eingeleitet wurde [6]. Während des Verfahrens

ruhte die Zulassung von Ulipristalacetat, die bis zur Einleitung des Risikobewertungsverfahrens sowohl eine präoperative Behandlung als auch eine Intervall-Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasste. Als Ergebnis des Risikobewertungsverfahrens wurde Ulipristalacetat im Januar 2021 wieder zugelassen, allerdings mit eingeschränktem Anwendungsgebiet. Ulipristalacetat ist aktuell nur noch zur Intervalltherapie bei prämenopausalen Frauen mit mittleren bis starken Symptomen zugelassen, für die eine Operation nicht geeignet ist oder bei denen eine Operation fehlgeschlagen ist [7,8]. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP]) kam zu der Entscheidung, dass für die eingeschränkte Zulassungspopulation der Nutzen von Ulipristalacetat bei Patientinnen ohne Behandlungsalternativen die beobachteten Anwendungsrisiken überwiege [9]. Basierend auf der Bewertung der EMA sieht der G-BA Ulipristalacetat bei Patientinnen, die keine Behandlungsmöglichkeiten haben und die einen entsprechend großen Leidensdruck haben, als eine mögliche zugelassene Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie an [10]. Auch wenn für Ulipristalacetat Sicherheitsbedenken bestehen, stellt es dennoch eine wirksame Therapieoption im Anwendungsgebiet dar [11,12], die den Patientinnen unter Berücksichtigung des eingeschränkten Anwendungsgebietes prinzipiell als Therapieoption zur Verfügung stehen sollte.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, dies bedeutet unter Einbezug von Ulipristalacetat, durchgeführt.

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.

2.3 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 27.07.2021)
- bibliografische Recherche zu Relugolix/E2/NETA (letzte Suche am 04.06.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Relugolix/E2/NETA (letzte Suche am 04.06.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Relugolix/E2/NETA (letzte Suche am 04.06.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Relugolix/E2/NETA (letzte Suche am 07.09.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Relugolix/E2/NETA vs. patientenindividuelle Therapie

| Studie | Studienkategorie | | | Verfügbare Quellen | | |
|---|---|---|----------------------------|------------------------------------|---|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein) | Gesponserte Studie ^a (ja / nein) | Studie Dritter (ja / nein) | Studienbericht (ja / nein [Zitat]) | Registereinträge ^b (ja / nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat]) |
| Studie MVT-601-3001 (LIBERTY 1 ^d) | ja | nein ^e | ja | ja [13] | ja [14,15] | ja [16,17] |
| Studie MVT-601-3002 (LIBERTY 2 ^d) | ja | nein ^e | ja | ja [18] | ja [19,20] | ja [16,17] |

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. sonstige Quellen: EPAR
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
e. Sponsor der Studie war die Myovant Sciences GmbH. Der pU hat mit dem Sponsor im März 2020 eine exklusive Lizenzvereinbarung für die regionale klinische Entwicklung, die Herstellung sowie die Vermarktung von Relugolix/E2/NETA in Europa, der Gemeinschaft Unabhängiger Staaten einschließlich Russland sowie in Lateinamerika, Australien und Neuseeland abgeschlossen.

E2: Estradiol; EPAR: European Public Assessment Report; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NETA: Norethisteronacetat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Relugolix/E2/NETA stimmt mit demjenigen des pU überein. Er beinhaltet die beiden Zwillingstudien LIBERTY 1 und LIBERTY 2, die eine freie Kombination von Relugolix und E2/NETA direkt mit Placebo vergleichen. Die Ergebnisse der freien Kombination können für die Nutzenbewertung der Fixkombination Relugolix/E2/NETA herangezogen werden (siehe auch Abschnitt 2.3.2).

Die Placebogabe in Verbindung mit der erlaubten Begleitmedikation in den beiden Studien wird als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen (siehe Abschnitt 2.3.2, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie). Für die Nutzenbewertung können entsprechend auf Basis der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 nur Aussagen für diejenigen Patientinnen getroffen werden, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist. Zu Patientinnen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine symptomorientierte Behandlung (mit

Gestagenen oder Ulipristalacetat) oder eine invasive Behandlungsoption patientenindividuell am besten geeignet ist, liegen keine Daten vor.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^a (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b |
|-----------|----------------------------|--|--|--|--|---|
| LIBERTY 1 | RCT, doppelblind, parallel | prämenopausale Frauen im Alter von 18 bis einschließlich 50 Jahren mit Uterusmyomen ^c und damit einhergehenden starken Menstruationsblutungen ^{d, e} | Relugolix + E2/NETA (N = 128) Relugolix + Placebo (Woche 1–12) gefolgt von Relugolix + E2/NETA (Woche 13–24) ^f (N = 132) Placebo ^a (N = 128) | Screening: bis zu 13 Wochen Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 30 Tage (oder Teilnahme an 1-armiger Extensionsstudie) | 80 Zentren in Brasilien, Italien, Polen, Südafrika, USA, Vereinigtes Königreich 03/2017–04/2019 | primär: klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens ^g sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs |
| LIBERTY 2 | RCT, doppelblind, parallel | siehe LIBERTY 1 | Relugolix + E2/NETA (N = 126) Relugolix + Placebo (Woche 1–12) gefolgt von Relugolix + E2/NETA (Woche 13–24) ^f (N = 127) Placebo ^a (N = 129) | Screening: bis zu 13 Wochen Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 30 Tage (oder Teilnahme an 1-armiger Extensionsstudie) | 99 Zentren in Belgien, Brasilien, Chile, Polen, Südafrika, Tschechische Republik, Ungarn, USA 05/2017–07/2019 | siehe LIBERTY 1 |

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^a (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b |
|--|---------------|------------|---|--------------|-----------------------------------|---|
| <p>a. Dies wird mit Einschränkungen als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie) angesehen (siehe Abschnitt 2.3.2, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c. bestätigt durch transvaginalen Ultraschall innerhalb des Screening-Zeitraums. Mindestens 1 Uterusmyom muss ≥ 1 der folgenden Kriterien erfüllen (verifiziert durch eine zentrale Auslesestelle): subseröses, intramurales oder $< 50\%$ intrakavitäres submuköses Myom mit einem Durchmesser ≥ 2 cm (längster Durchmesser) oder mehrere kleine Myome mit einem Gesamtvolumen des Uterus von ≥ 130 cm³.</p> <p>d. Belegt durch ein MBL-Volumen von ≥ 160 ml innerhalb eines Zyklus oder ≥ 80 ml pro Zyklus über 2 Menstruationszyklen hinweg, gemessen mit der alkalischen Hämatin-Methode während des Screeningzeitraums.</p> <p>e. Ausgeschlossen wurden unter anderem Patientinnen mit schnell wachsenden Uterusmyomen, Patientinnen, bei denen innerhalb von 6 Monaten nach Studieneinschluss gynäkologische Operationen oder Ablationsverfahren für Uterusmyome geplant sind, Patientinnen mit aktueller Osteoporose oder Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoporose (z. B. Z-Score für die Knochenmineraldichte $< -2,0$, Osteoporose in der Vorgeschichte oder eine aktuelle / vorangegangene andere Stoffwechselerkrankung im Zusammenhang mit dem Knochenstoffwechsel sofern nicht adäquat behandelt) sowie Patientinnen mit einem Hämoglobinwert $< 8,0$ g/dL.</p> <p>f. In diesem Studienarm erhielten die Patientinnen zunächst für 12 Wochen eine Relugolix-Monotherapie (Relugolix + Placebo) gefolgt von weiteren 12 Wochen, in denen die Patientinnen die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix + E2/NETA) erhielten. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>g. definiert als ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 %-ige Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen (gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode)</p> <p>E2: Estradiol; MBL: menstrueller Blutverlust; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; NETA: Norethisteronacetat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | | | | | |

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^a (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|---|--|---|
| LIBERTY 1, LIBERTY 2 | Relugolix, 40 mg, oral (Tablette) + E2/NETA 1 mg/0,5 mg, oral (Kapsel) jeweils 1-mal täglich (morgens, nüchtern) | Placebo oral (Tablette + Kapsel) jeweils 1-mal täglich (morgens, nüchtern) |
| <p>Dosisanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen der Studienmedikation waren nicht vorgesehen; bei UEs vom CTCAE-Grad ≥ 3, die durch den Einsatz adäquater medizinischer Interventionen nicht verbessert werden konnten, Unterbrechung der Behandlung bis zur Verbesserung der UEs auf CTCAE-Grad ≤ 2 | | |
| <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening: Myomektomie, ultraschallgesteuerte laparoskopische Radiofrequenzablation oder andere chirurgische Eingriffe für Uterusmyome, Embolisation der Uterusarterie, magnetresonanzgesteuerter fokussierter Ultraschall bei Uterusmyomen, oder Endometriumablation bei abnormalen Uterusblutungen <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Analgetika zur Behandlung Uterusmyom-assoziiierter Schmerzen^b: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Erstlinientherapie: Ibuprofen ▫ Zweitlinientherapie: Paracetamol oder andere nicht steroidale Entzündungshemmer außer Ibuprofen ▫ Drittlinientherapie: Opioide oder Opioid-Paracetamol-Kombinationen ▫ Viertlinientherapie: nach Ermessen des Prüfarztes ▪ Eisensupplemente bei Eisenmangelanämie^c <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hormonpräparate (GnRH-Analoga, Antiandrogene, Gestagene sowie Gestagenimplantate, Aromataseinhibitoren, Östrogene, hormonelle Kontrazeptiva^d, selektive Östrogen-Rezeptormodulatoren [z. B. Tamoxifen], selektive Progesteron-Rezeptormodulatoren [z. B. Ulipristalacetat], pflanzliche Produkte mit bekannter hormoneller Aktivität) ▪ Intrauterinpressar (z. B. mit Levonorgestrel oder Kupfer) ▪ bestimmte Antikonvulsiva: Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Valproinsäure und Primidon ▪ vor und während der Studie: Medikamente zur Behandlung des Verlustes der Knochendichte^e (z. B. Bisphosphonate, Calcitonin, Calcitriol, Ipriflavon, Teriparatid, Denosumab) ▪ Antikoagulantien, Fibrinolytika (z. B. Tranexamsäure) ▪ Glukokortikoide (sofern eine orale Dosis von > 5 mg [Prednisonäquivalent] jeden zweiten Tag während der Studie erwartet wurde) ▪ P-Glykoprotein-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut) ▪ moderate und starke P-Glykoproteininhibitoren (z. B. Amiodaron, Itraconazol, Verapamil) ▪ chirurgische Eingriffe zur Behandlung der Uterusmyome im Studienverlauf, sofern diese aus Sicherheitsgründen nicht dringend für die Patientin als notwendig erachtet wurde | | |

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^a (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|--------|--|-----------|
| | <p>a. Dies wird mit Einschränkungen als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie) angesehen (siehe Abschnitt 2.3.2, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p> <p>b. Das Ziel der Empfehlung war die analgetische Medikation so gut wie möglich zu standardisieren. Die Patientinnen wurden angewiesen, Analgetika nicht prophylaktisch einzunehmen.</p> <p>c. Patientinnen, bei denen während des Screening-Zeitraums oder im Verlauf der Studie eine mikrozytäre Eisenmangelanämie festgestellt wurde, mussten mit einer oralen oder parenteralen Eisensupplementation beginnen und diese für den gesamten Zeitraum der Studie fortsetzen. Eine mikrozytäre Eisenmangelanämie war dabei definiert als ein Hämoglobinwert von ≤ 10 g/dl, einem mittleren korpuskulären Volumen unterhalb des unteren Normbereichs sowie erniedrigtem Serum-eisen und erniedrigtem Ferritin.</p> <p>d. Nach mindestens einmonatiger Anwendung hemmt Relugolix/E2/NETA bei Frauen, die die empfohlene Dosis einnehmen, den Eisprung und gewährleistet eine ausreichende Empfängnisverhütung [3]. Vor Beginn der Behandlung müssen sämtliche hormonelle Kontrazeptiva abgesetzt werden. Aussagen zur Fertilität sind somit im Rahmen der Studie nicht möglich.</p> <p>e. ausgenommen sind Kalzium- und Vitamin-D-Präparate</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; E2: Estradiol; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes Hormon; NETA: Norethisteronacetat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> | |

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

Es handelt sich bei den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 um multinationale, randomisierte, doppelblinde Studien zum Vergleich von Relugolix + E2/NETA mit Placebo. Eingeschlossen wurden prämenopausale Frauen im Alter von 18 bis einschließlich 50 Jahren mit Uterusmyomen und damit assoziierten starken Menstruationsblutungen. Ausgeschlossen wurden unter anderem Patientinnen mit schnell wachsenden Uterusmyomen, Patientinnen, bei denen innerhalb von 6 Monaten nach Studieneinschluss gynäkologische Operationen oder Ablationsverfahren für Uterusmyome geplant sind, Patientinnen mit aktueller Osteoporose oder Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoporose (z. B. Z-Score für die Knochenmineraldichte $< -2,0$, Osteoporose in der Vorgeschichte oder eine aktuelle / vorangegangene andere Stoffwechselerkrankung im Zusammenhang mit dem Knochenstoffwechsel sofern nicht adäquat behandelt) sowie Patientinnen mit einem Hämoglobinwert $< 8,0$ g/dL.

In der Studie LIBERTY 1 wurden insgesamt 388 Patientinnen und in der Studie LIBERTY 2 382 Patientinnen im Verhältnis 1:1:1 entweder einer Behandlung mit Relugolix + E2/NETA oder Relugolix + E2/NETA (verzögert) oder Placebo randomisiert zugeteilt. Die Stratifizierung erfolgte dabei in beiden Studien anhand der geografischen Region (Nordamerika vs. Rest der Welt) und des mittleren menstruellen Blutverlust (MBL)-Ausgangsvolumens (< 225 ml vs. ≥ 225 ml, gemessen mit der alkalischen Hämatin-Methode). In dem Studienarm mit der verzögerten Gabe von E2/NETA erhielten die Patientinnen zunächst für 12 Wochen eine Relugolix-Monotherapie gefolgt von weiteren 12 Wochen, in denen die Patientinnen die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix + E2/NETA) erhielten. Dieser Studienarm ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Abbildung 1 zeigt schematisch das Design der beiden Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2.

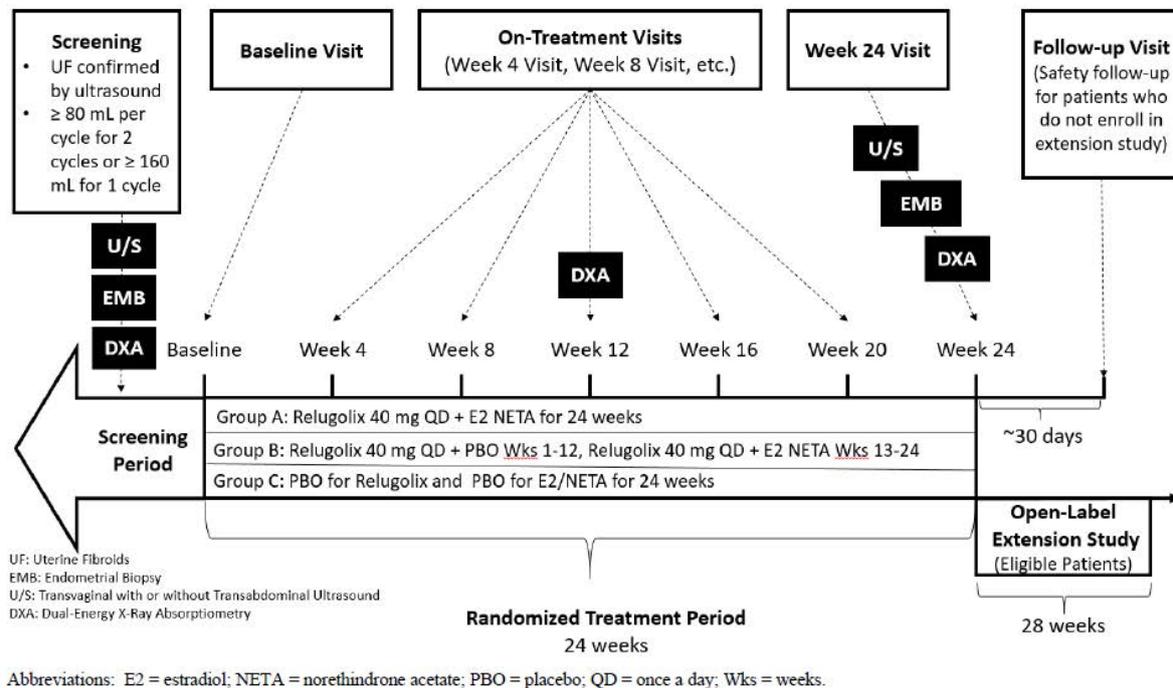


Abbildung 1: Design der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2

Das Design der beiden Studien umfasste eine bis zu 13-wöchige Screeningphase gefolgt von einer 24-wöchigen Behandlungsphase mit monatlichen Visiten. Patientinnen, die die 24-wöchige Behandlungsphase beendeten, konnten unter bestimmten Voraussetzungen an einer 1-armigen, offenen Extensionsstudie teilnehmen (MVT-601-3003 [21]), in der alle Patientinnen mit Relugolix + E2/NETA behandelt wurden.

Die Anwendung von Relugolix+E2/NETA (bzw. Relugolix/E2/NETA) erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation [3]. In den Studien wurde anstelle der zugelassenen Fixkombination in Tablettenform (Relugolix/E2/NETA [40 mg/1 mg/0,5 mg]) [3] eine lose Kombination bestehend aus einer Tablette Relugolix 40 mg und einer Kapsel E2/NETA 1 mg/0,5 mg verwendet. Im Rahmen der Zulassung [17] wurde die Bioäquivalenz der Fixkombination und der freien Kombination auf Basis der Studie MVT-601-042 nachgewiesen. Die Ergebnisse der freien Kombination können für die Nutzenbewertung der Fixkombination Relugolix/E2/NETA herangezogen werden.

Neben der Studienmedikation hatten die Patientinnen jeweils in beiden Studienarmen die Möglichkeit Analgetika zur Behandlung Uterusmyom-assoziiierter Schmerzen sowie Eisensupplemente bei Eisenmangelanämie einzunehmen (siehe Tabelle 7).

Primärer Endpunkt in beiden Studien war der Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion des MBL-Volumens (definiert als ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50%ige Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen,

gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie UEs.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Berücksichtigung mehrerer Therapieoptionen (abwartendes Vorgehen, symptomorientierte Behandlung [Gestagene, Ulipristalacetat] und invasive Behandlungsoptionen) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (siehe Tabelle 4).

In den beiden Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurde im Vergleichsarm Placebo verabreicht. Die Placebogabe in Verbindung mit der erlaubten Begleitmedikation in den beiden Studien wird als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen (zur Erläuterung siehe unten). Für die Nutzenbewertung können entsprechend auf Basis der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 nur Aussagen für diejenigen Patientinnen getroffen werden, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist. Zu Patientinnen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine symptomorientierte Behandlung (mit Gestagenen oder Ulipristalacetat) oder eine invasive Behandlungsoption patientenindividuell am besten geeignet ist, liegen keine Daten vor.

Eignung von abwartendem Vorgehen als Therapieoption für die untersuchten Studienpopulationen

Bei den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 handelt es sich um placebokontrollierte Studien. Neben der Studienmedikation war in beiden Studienarmen jeweils auch eine begleitende Gabe von Analgetika sowie Eisensupplementen vorgesehen (zu Details siehe Tabelle 7). Dies ermöglichte es, innerhalb der Studie auf die typischen Uterusmyom-assoziierten Symptome Schmerzen sowie Eisenmangelanämie (als Folge des starken Blutverlustes) zu reagieren. Bezogen darauf haben in den beiden Studienarmen ca. 74 % (LIBERTY 1) bzw. 73 % (LIBERTY 2) der Patientinnen antiinflammatorische und antirheumatische Arzneimittel (überwiegend Ibuprofen), 54 % (LIBERTY 1) bzw. 56 % (LIBERTY 2) antianämische Arzneimittel (z. B. Eisensulfat) und 36 % (LIBERTY 1) bzw. 48 % (LIBERTY 2) Analgetika (hauptsächlich Paracetamol, vereinzelt auch Opioide) erhalten. Antifibrinolytika (wie Tranexamsäure) waren in der Studie verboten. Diese stellen eine Akuttherapie bei schweren Blutungen dar und wurden nur bei einzelnen Patientinnen in den Studien als Vortherapie eingesetzt. Insgesamt wird die erlaubte Begleitmedikation als adäquate Umsetzung eines abwartenden Vorgehens angesehen.

In der vorliegenden Situation verbleibt jedoch eine Unsicherheit, ob für alle Patientinnen in den beiden Studien ein abwartendes Vorgehen die patientenindividuell am besten geeignete Therapieoption darstellt. Ein allgemeingültiger Behandlungsalgorithmus für Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen existiert nicht und die zur Behandlung gewählte

Therapieoption hängt sehr von der persönlichen Situation der Frauen, dem subjektiv empfundenen Leidensdruck und deren Behandlungswunsch ab [22]. Ein abwartendes Vorgehen wird insbesondere für Patientinnen ohne Symptome empfohlen [23-25]. Auch der G-BA hat den pU dahin gehend beraten, das ein abwartendes Vorgehen hauptsächlich für Patientinnen geeignet ist, deren Symptome nur schwach ausgeprägt sind oder die Patientin nicht wesentlich belasten [10]. In den beiden Studien hatte ein Großteil der Patientinnen – wie auch der pU umfassend ausführt – neben starken Regelblutungen weitere Symptome wie beispielsweise Uterusmyom-bedingte Schmerzen (91 %), Spannungs- und Druckgefühl in der Beckengegend (93 %) oder Fatigue (95 %) (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1). Daher ist unklar, ob für alle diese Patientinnen ein abwartendes Vorgehen die adäquate Therapieoption ist oder ob für einige Patientinnen ggf. eine andere Therapieoption patientenindividuell besser geeignet gewesen wäre. Siehe dazu den nachfolgenden Abschnitt.

Eignung der weiteren, in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Therapieoptionen für die untersuchten Studienpopulationen

Gestagene

Der G-BA hat die Behandlung mit Gestagenen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie nur für solche Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und / oder starken Regelblutung ausreichend ist, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Hintergrund ist, dass Gestagene in Deutschland nicht zur Behandlung symptomatischer Uterusmyome, sondern nur zur Behandlung einer Hypermenorrhö zugelassen sind [26,27]. Für das Levonorgestrel-Intrauterinpessar stellen Uterusmyome, wenn sie das Cavum uteri verformen, zudem eine Gegenanzeige dar [27]. Aufgrund der eingeschränkten Zulassung und da ein Großteil der Patientinnen über die starke Regelblutung hinaus weitere Symptome aufwies (siehe oben), kommen Gestagene als mögliche Therapieoption für die untersuchten Patientinnen in den beiden Studien nicht infrage. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird das Fehlen von Gestagenen als mögliche Therapieoption in den beiden Studien daher nicht als Einschränkung einer patientenindividuellen Therapie für die untersuchte Studienpopulation angesehen.

Ulipristalacetat

Der G-BA hat die Behandlung mit Ulipristalacetat im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für solche Patientinnen, für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und / oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dies entspricht der Zulassung von Ulipristalacetat [7].

In den beiden Studien war die Anwendung von Ulipristalacetat gemäß Studienprotokoll verboten und stand den Patientinnen damit nicht als mögliche Therapieoption zur Verfügung. Ca. 10 % der Studienteilnehmerinnen in den beiden Studien hatten bereits einen vorherigen Eingriff aufgrund von Uterusmyomen, wodurch für diese Patientinnen prinzipiell eine Behandlung mit Ulipristalacetat infrage kommen könnte. Ebenso wie für Patientinnen, die ein invasives Verfahren ablehnen (z. B. Hysterektomie bei einem noch bestehenden Kinderwunsch

[9]). Es ist daher unklar, ob für einige Patientinnen in der Studie aufgrund ihrer belastenden Symptomatik (siehe oben) – auch in Ermangelung anderer zugelassener medikamentöser Therapiealternativen – eine zulassungskonforme Therapie mit Ulipristalacetat patientenindividuell besser geeignet gewesen wäre als ein abwartendes Vorgehen.

Ergänzend wird jedoch darauf hingewiesen, dass die Studien überwiegend in Nordamerika durchgeführt wurden (siehe Tabelle 8) und Ulipristalacetat in den USA keine Zulassung im zu bewertenden Anwendungsgebiet hat. Für die Nutzenbewertung ist jedoch der deutsche Versorgungskontext maßgeblich und Ulipristalacetat hätte daher für eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (im Sinne einer Multikomparatorstudie) den Studienteilnehmerinnen prinzipiell zur Verfügung stehen müssen.

Invasive Behandlungsoptionen

Ein Einschlusskriterium der beiden Studien war, dass innerhalb von 6 Monaten nach der Aufnahme in die Studie und somit während der gesamten Studiendauer keine invasiven Verfahren (keine gynäkologischen Operationen oder Ablationsverfahren) zur Behandlung der Uterusmyome geplant sein durften. Im Verlauf der Studie war eine invasive Behandlung der Uterusmyome in Ausnahmefällen erlaubt, wenn sie für die Sicherheit der Patientinnen dringend notwendig war. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass bei 1 Patientin eine invasive Behandlung der Uterusmyome im Studienverlauf, in Form einer Hysterektomie, vorgenommen wurde.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen in der Studie bewusst auf invasive Verfahren – zumindest für den Zeitraum der Studienteilnahme – als Therapieoption verzichtet haben und diese auch im Studienverlauf nicht zwingend medizinisch indiziert waren. Dass zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie keine invasive Therapie geplant war, schließt jedoch nicht aus, dass ggf. für einige Patientinnen eine invasive Therapieoption patientenindividuell besser geeignet gewesen wäre. Analog zu der Einschätzung zu Ulipristalacetat hätte den Studienteilnehmerinnen daher für eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (im Sinne einer Multikomparatorstudie) invasive Therapieoptionen prinzipiell zur Verfügung stehen müssen.

Zusammenfassung

Die Placebogabe in Verbindung mit der erlaubten Begleitmedikation in den beiden Studien wird als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. In der vorliegenden Situation verbleibt jedoch eine Unsicherheit, ob für alle Patientinnen in den beiden Studien ein abwartendes Vorgehen die patientenindividuell am besten geeignete Therapieoption darstellt oder ob für einige Patientinnen ggf. eine andere Therapieoption patientenindividuell besser geeignet gewesen wäre (Ulipristalacetat oder invasive Behandlungsoptionen). Insgesamt führt die Unsicherheit hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 nicht zum

Ausschluss der Studie. Die Unsicherheit fließt jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein (siehe Abschnitt 2.4.2).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, dem zufolge für die Patientinnen in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 nur das abwartende Vorgehen als geeignete patientenindividuelle Therapie infrage kommt.

Patientencharakteristika

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^a (mehreseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | LIBERTY 1 | | LIBERTY 2 | |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | Relugolix/ E2/NETA | Abwartendes Vorgehen | Relugolix/ E2/NETA | Abwartendes Vorgehen |
| | N ^b = 128 | N ^b = 127 | N ^b = 125 | N ^b = 129 |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 43 (5) | 42 (6) | 42 (5) | 42 (5) |
| Alter [Jahre], n (%) | | | | |
| < 40 | 30 (23) | 36 (28) | 32 (26) | 42 (33) |
| ≥ 40 | 98 (77) | 91 (72) | 93 (74) | 87 (67) |
| Abstammung [w / m], n (%) | | | | |
| schwarz oder afroamerikanisch | 59 (46) | 65 (51) | 62 (50) | 74 (57) |
| weiß | 64 (50) | 56 (44) | 58 (46) | 49 (38) |
| sonstige ^c | 5 (4) | 6 (5) | 5 (4) | 6 (5) |
| Region, n (%) | | | | |
| Europa | 23 (18) | 26 (20) | 18 (14) | 16 (12) |
| Nordamerika | 98 (77) | 98 (77) | 93 (74) | 96 (74) |
| Rest der Welt ^d | 7 (5) | 3 (2) | 14 (11) | 17 (13) |
| BMI [kg/m ²], MW (SD) | 31,4 (7,6) | 32,3 (7,5) | 31,0 (6,6) | 32,1 (7,6) |
| MBL-Volumen [ml] ^e , MW (SD) | 239,4 (180,3) | 218,8 (125,0) | 246,7 (186,0) | 211,8 (129,9) |
| MBL-Volumen [ml] ^e , n (%) | | | | |
| < 225 | 84 (66) | 85 (67) | 80 (64) | 86 (67) |
| ≥ 225 | 44 (34) | 42 (33) | 45 (36) | 43 (33) |
| Volumen des Index-Uterusmyoms [cm ³], Median [Min; Max] | 24,2 [1,5; 989,0] | 27,8 [0,8; 1031,2] | 29,2 [2,2; 944,0] | 31,4 [1,3; 866,5] |
| Uterusvolumen [cm ³], Median [Min; Max] | 265,2 [56,6; 1580,1] | 293,2 [65,5; 2015,1] | 274,3 [79,4; 1907,6] | 295,9 [58,2; 2625,0] |
| Klassifizierung der Uterusmyome, n (%) | | | | |
| subserös | 30 (23) | 36 (28) | 20 (16) | 22 (17) |
| intramural | 67 (52) | 70 (55) | 48 (38) | 60 (47) |
| submukös | 25 (20) | 25 (20) | 21 (17) | 18 (14) |
| unbekannt | 54 (42) | 50 (39) | 65 (52) | 56 (43) |
| Krankheitsdauer der Uterusmyome, n (%) | | | | |
| < 1 Jahr | 32 (25) | 30 (24) | 31 (25) | 30 (23) |
| ≥ 1 – < 3 Jahre | 34 (27) | 21 (17) | 27 (22) | 29 (22) |
| ≥ 3 – < 5 Jahre | 19 (15) | 21 (17) | 19 (15) | 16 (12) |
| ≥ 5 – < 10 Jahre | 20 (16) | 27 (21) | 26 (21) | 22 (17) |
| ≥ 10 Jahre | 23 (18) | 26 (20) | 22 (18) | 30 (23) |
| unbekannt | 0 (0) | 2 (2) | 0 (0) | 2 (2) |
| Vorheriger Eingriff aufgrund von Uterusmyomen, n (%) | | | | |
| ja | 20 (16) | 13 (10) | 11 (9) | 11 (9) |
| nein | 108 (84) | 114 (90) | 114 (91) | 118 (91) |

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^a (mehreseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | LIBERTY 1 | | LIBERTY 2 | |
|--|-----------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
| | Relugolix/ E2/NETA | Abwartendes Vorgehen | Relugolix/ E2/NETA | Abwartendes Vorgehen |
| | N ^b = 128 | N ^b = 127 | N ^b = 125 | N ^b = 129 |
| frühere Schwangerschaften, n (%) | | | | |
| ja | 101 (79) | 103 (81) | 103 (82) | 108 (84) |
| nein | 27 (21) | 24 (19) | 22 (18) | 21 (16) |
| Hämoglobinwert [g/dL]; MW (SD) | 11,2 (1,6) | 11,4 (1,4) | 11,3 (1,5) | 11,1 (1,6) |
| UFS-QoL Symptom Severity-Skala, MW (SD) | 55,7 (20,5) | 61,1 (19,0) | 59,9 (22,1) | 60,1 (19,6) |
| Maximaler NRS-Score für Uterusmyom-assoziierten Schmerz, n (%) | | | | |
| < 4 | 43 (33,6) | 31 (24,4) | 30 (24,0) | 31 (24,0) |
| ≥ 4 | 84 (65,6) | 95 (74,8) | 93 (74,4) | 95 (73,6) |
| unbekannt | 1 (0,8) | 1 (0,8) | 2 (1,6) | 3 (2,3) |
| Maximaler NRS-Score, MW (SD) ^f | 5,4 (3,4) | 5,7 (3,1) | 5,7 (3,2) | 5,7 (2,9) |
| PGA für Uterusmyom-bezogene Funktion, n (%) | | | | |
| überhaupt keine Einschränkung | 10 (8) | 7 (6) | 6 (5) | 9 (7) |
| leichte Einschränkung | 19 (15) | 21 (17) | 15 (12) | 9 (7) |
| moderate Einschränkung | 28 (22) | 26 (20) | 38 (30) | 42 (33) |
| deutliche Einschränkung | 34 (27) | 34 (27) | 36 (29) | 31 (24) |
| hochgradige Einschränkung | 5 (4) | 12 (9) | 12 (10) | 20 (16) |
| unbekannt | 32 (25) | 27 (21) | 18 (14) | 18 (14) |
| PGA für Uterusmyom-assoziierte Symptome, n (%) | | | | |
| überhaupt keine Einschränkung | 0 (0) | 2 (2) | 2 (2) | 4 (3) |
| leichte Einschränkung | 12 (9) | 10 (8) | 11 (9) | 7 (5) |
| moderate Einschränkung | 36 (28) | 36 (28) | 32 (26) | 37 (29) |
| deutliche Einschränkung | 34 (27) | 35 (28) | 41 (33) | 38 (29) |
| hochgradige Einschränkung | 14 (11) | 17 (13) | 21 (17) | 25 (19) |
| unbekannt | 32 (25) | 27 (21) | 18 (14) | 18 (14) |
| Therapieabbruch, n (%) | 28 (22) ^g | 22 (17) ^g | 23 (18) ^h | 27 (21) ^h |
| Studienabbruch, n (%) | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^a (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | LIBERTY 1 | | LIBERTY 2 | |
|--|-----------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
| | Relugolix/ E2/NETA | Abwartendes Vorgehen | Relugolix/ E2/NETA | Abwartendes Vorgehen |
| | N ^b = 128 | N ^b = 127 | N ^b = 125 | N ^b = 129 |
| <p>a. Dies wird mit Einschränkungen als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie) angesehen (siehe Abschnitt 2.3.2, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p> <p>b. Anzahl Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung genommen haben. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>c. eigene Berechnung, darunter: indigene Völker Amerikas / Alaskas, andere bzw. mehrere Abstammungen und unbekannt.</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. gemessen mit der alkalischen Hämatin-Methode</p> <p>f. bezogen auf die letzten 35 Tage vor Randomisierung</p> <p>g. Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch (vor Erreichen der maximalen Behandlungsdauer von 24 Wochen) in der Studie LIBERTY 1 waren Widerruf der Einwilligung (7,8 % bzw. 5,5 %), UEs (5,5 % bzw. 3,9 %), andere Gründe (3,9 % vs. 0,8 %), mangelnde Wirksamkeit (3,1 % bzw. 2,3 %) und Loss-to-Follow-up (0,8 % bzw. 3,9 %) im Interventions- bzw. Komparatorarm.</p> <p>h. Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch (vor Erreichen der maximalen Behandlungsdauer von 24 Wochen) in der Studie LIBERTY 2 waren Widerruf der Einwilligung (10,3 % bzw. 4,7 %), Loss-to-Follow-up (3,2 % bzw. 5,4 %), UEs (1,6 % bzw. 4,7 %), mangelnde Wirksamkeit (1,6 % bzw. 0,8 %) und andere Gründe (0,8 % bzw. 3,9 %) im Interventions- bzw. Komparatorarm.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; BPD: Bleeding and Pelvic Discomfort; E2: Estradiol; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MBL: menstrueller Blutverlust; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl Patientinnen, die die Studienmedikation erhielten; NETA: Norethisteronacetat; NRS: numerischen Rating-Skala; PGA: Patient Global Assessment; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; UFS-QoL: Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life; w: weiblich</p> | | | | |

Insgesamt sind die Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen sowohl zwischen den Studien als auch zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. In beiden Studien waren die Teilnehmenden im Mittel ca. 42 Jahre alt und mehrheitlich aus Nordamerika (arm- und studienübergreifend 76 %). Insgesamt kamen lediglich 16 % der eingeschlossenen Patientinnen aus Europa. Das mittlere MBL-Volumen pro Arm lag zwischen 212 ml und 247 ml und bei einem Großteil der Patientinnen wurde noch kein Eingriff aufgrund von Uterusmyomen durchgeführt. Zu Studienbeginn hatten arm- und studienübergreifend 72 % der Patientinnen einen NRS-Score ≥ 4 , was auf einen mindestens moderaten Schmerz hinweist [28]. Fast alle eingeschlossenen Patientinnen hatten mindestens leichte Einschränkungen durch Uterusmyom-assoziierte Symptome oder leichte Einschränkungen bei ihren alltäglichen Funktionen. Ca. 20 % der Patientinnen haben die Therapie vorzeitig abgebrochen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^a

| Studie | Verblindung | | | | | | |
|-----------|---|---------------------------------|--------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Patientinnen | Behandelnde Personen | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
| LIBERTY 1 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| LIBERTY 2 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |

a. Dies wird mit Einschränkungen als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie) angesehen (siehe Abschnitt 2.3.2, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).

E2: Estradiol; NETA: Norethisteronacetat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studienergebnisse von LIBERTY 1 und LIBERTY 2 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Der eingesetzte Studienkomparator Placebo zusammen mit der Option in beiden Studienarmen bei Schmerzen Analgetika einzunehmen sowie eine Eisensubstitution zur Behandlung einer Anämie entspräche der klinischen Praxis. Ungefähr die Hälfte der Studienpopulationen sei „weiß“ gewesen und mehr als 90 % der eingeschlossenen Patientinnen wurden in Nordamerika und Europa behandelt. Da die überwiegende Mehrheit der eingeschlossenen Patientinnen folglich in Ländern behandelt wurden, in denen die allgemeine Versorgungssituation als vergleichbar zur Versorgungssituation in Deutschland eingeschätzt wird, sei von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität

- bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens
- Schmerz, erhoben mit einer Numerische Rating-Skala (NRS)
- Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala des EQ-5D (EQ-5D VAS)
- Symptomatik erhoben mit der Symptom-Severity-Skala des Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life questionnaire (UFS-QoL)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem Gesamtscore des UFS-QoL
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - skelettbezogene Ereignisse (SMQ Osteoporose / Osteopenie (breite Suche) + benutzerdefinierte PT-Zusammenstellung von Frakturen, SUEs)
 - vasomotorische Ereignisse (PT-Zusammenstellung [Hyperhidrosis, Wärmegefühl, Hitzewallung, nächtliche Schweißausbrüche, Flush], UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^a

| Studie | Endpunkte | | | | | | | | | | | | |
|-----------|-------------------------------|---|---------------|--------------------------------|--|---|------|------------------------------|-------------------|--|--|--------------------------------------|------|
| | Gesamtmortalität ^b | Bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens ^c | Schmerz (NRS) | Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Gesamtscore des UFS-QoL) ^d | SUEs | Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) | Abbruch wegen UEs | Skelettbezogene Ereignisse (SUEs) ^e | Vasomotorische Ereignisse (UEs) ^f | Weitere spezifische UEs ^g | |
| LIBERTY 1 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | nein |
| LIBERTY 2 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | nein |

a. Dies wird mit Einschränkungen als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie) angesehen (siehe Abschnitt 2.3.2, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).

b. operationalisiert über UEs, die zum Tod führten

c. MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 %-Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens gemessen anhand der alkalische Hämatin-Methode, das mindestens seit dem vorherigen Auswertungszeitpunkt und bis zum Studienende (Woche 24) bestand (vom pU in Modul 4 A als dauerhafte Normalisierung des MBL-Volumens bezeichnet).

d. Zur Berechnung des QoL-Gesamtscores werden die Scores der 6 Subskalen („Concern“, „Activities“, „Energy / Mood“, „Control“, „Self-Consciousness“, „Sexual Function“) addiert. Die Subskalen werden in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

e. a priori operationalisiert als SMQ Osteoporose / Osteopenie (breite Suche) + benutzerdefinierte PT-Zusammenstellung von Frakturen (alle PTs mit der Bezeichnung „Fraktur“ außer Zahnabbruch [Tooth Fracture] und Penisfraktur). Um sicherzustellen, dass keine nicht patientenrelevanten UEs eingehen (z. B. Osteopenie [ohne Symptome]) werden nur die schwerwiegenden UEs betrachtet. Die Ergebnisse zu den UEs zeigen konsistente Ergebnisse.

f. a priori operationalisiert über die folgenden 5 PTs: Hyperhidrosis, Wärmegefühl, Hitzewallung, nächtliche Schweißausbrüche, Flush

g. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs identifiziert.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; E2: Estradiol; MBL: menstrueller Blutverlust; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NETA: Norethisteronacetat; NRS: Numerische Rating-Skala; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UFS-QoL: Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life questionnaire; VAS; visuelle Analogskala

Anmerkungen zu den eingeschlossenen Endpunkten und Analysen

Morbidität

Bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens

Zur Beurteilung der klinisch relevanten Reduktion des MBL-Volumens wurde in den beiden Studien folgendes Responsekriterium verwendet: MBL-Volumen von < 80 ml **und** mindestens

eine 50 %-Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens. Dies wird als adäquat angesehen, um eine klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens zu erfassen.

Der pU legt zu dem Endpunkt Auswertungen zur einmaligen sowie zur bestätigten klinisch relevanten Reduktion vor. Für die Nutzenbewertung wird die bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens herangezogen (vom pU als dauerhafte Normalisierung des MBL-Volumens bezeichnet) [29].

Für diese Operationalisierung legt der pU mehrere Auswertungsarten vor (Responderhäufigkeiten aufgeschlüsselt nach Visiten sowie Ereigniszeitanalysen). Für die Nutzenbewertung wird das relative Risiko zum Studienende (Woche 24) herangezogen. Für diese Auswertung wurde eine Patientin als Responder gewertet, wenn sie im Verlauf der Studie (spätestens zu Woche 20) eine Response aufwies, die bis zum Studienende anhielt (mindestens einmal bestätigte Response zu Woche 24).

Ergänzend werden als weitere Operationalisierungen die bestätigte Amenorrhö (zu Woche 24) und die Reduktion des MBL-Volumens (prozentuale Änderung) dargestellt. Zusätzlich werden die Anteile an Respondern pro Visite (Woche 8, 12, 16 und 20) für die Endpunkte bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens und bestätigte Amenorrhö dargestellt, um den Verlauf während der Studie besser beurteilen zu können (siehe Tabelle 21 in Anhang C).

Schmerz (NRS)

Die Patientinnen bewerteten in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 die maximale Intensität ihrer Uterusmyom-bedingten Schmerzen täglich mithilfe eines elektronischen Tagebuchs. Zur Erfassung des Schmerzes wurde dabei eine NRS herangezogen. Auf dieser 11-Punkte Skala entspricht ein Wert von 0 keinem Schmerz und ein Wert von 10 dem schlimmsten Schmerz, den man sich vorstellen kann [28]. Für die Nutzenbewertung wird die Reduktion des maximalen NRS-Scores innerhalb der letzten 35 Tage vor einer Visite basierend auf der gesamten Studienpopulation herangezogen (Änderung gegenüber Studienbeginn bezogen auf alle Visiten im Studienverlauf). Es werden die Analysen basierend auf stetigen Daten (Mittelwertdifferenz gegenüber Studienbeginn), anhand eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) betrachtet.

UFS-QoL

Der UFS-QoL ist ein valides, krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der Uterusmyom-assoziierten Symptome und gesundheitsbezogenen Lebensqualität [30,31]. Der Fragebogen umfasst 37 Items, die alle mittels einer 5-Punkte-Likert-Skala abgefragt werden. Alle Skalen werden zu Werten von 0 bis 100 transformiert. Die ersten 8 Items erfassen im Anwendungsgebiet typische Symptome (z. B. Menstruationsbeschwerden, Spannungs- und Druckgefühl in der Beckengegend, Fatigue, erhöhte Harnfrequenz) und werden in der Symptom Severity Scale zusammengefasst. Die Skala wird für die Nutzenbewertung der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet und nicht – wie vom pU – der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die übrigen 29 Items erfassen die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene

Lebensqualität und werden anhand des Gesamtscores zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Nutzenbewertung herangezogen. Der Gesamtscore setzt sich dabei aus 6 Subskalen zusammen (Concern, Activities, Energy / mood, Control, Self-consciousness und sexual function), die in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt werden. Für die Nutzenbewertung werden die Analysen basierend auf stetigen Daten (Mittelwertdifferenz gegenüber Studienbeginn), anhand eines MMRM herangezogen.

Für den Symptom Severity Score legt der pU zusätzlich post hoc definierte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um ≥ 25 Punkte (entspricht ≥ 25 %) vor. Diese werden in der Nutzenbewertung nicht herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [32,33] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite).

Die vom pU zusätzlich vorgelegten Auswertungen basierend auf dem UFS-QoL (Bleeding and Pelvic Discomfort[BPD]-Skala und UFS-QoL Revised Activities-Skala) liefern keine zusätzlich relevanten Informationen und werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

Auswertungen zu UEs

Ergänzend zu den Gesamtraten der UEs und SUEs hat der pU im Dossier Sensitivitätsanalysen dargestellt, bei denen er UEs ausschließt, die aus seiner Sicht bereits im Rahmen der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte (Änderung des MBL-Volumens, durch Uterusmyome verursachter Schmerz) erhoben und berichtet wurden (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.4). Die Auswahl erfolgte für das Dossier. Dabei rechnet er auch Ereignisse heraus, die nicht zwingend Symptome der Grunderkrankung darstellen (z. B. Rückenschmerzen oder Diarrhö). Im Studienprotokoll der LIBERTY-Studien war festgelegt, dass ein starker menstrueller Blutverlust nicht als UE erfasst werden sollte, es sei denn es handelt sich um ein Ereignis, was die Kriterien zur Einstufung eines SUEs erfüllt. Dies wird für die Nutzenbewertung als ausreichend angesehen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher die Gesamtraten zu UEs und SUEs herangezogen. Ergänzend wird darauf hingewiesen, dass die vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen auch kein abweichendes Ergebnis im Vergleich zu den in der Nutzenbewertung herangezogenen Gesamtraten zeigen.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^a

| Studie | Studienbene | Endpunkte | | | | | | | | | | | |
|-----------|-------------|-------------------------------|--|----------------|--------------------------------|--|--|----------------|------------------------------|-------------------|--|--|----------------|
| | | Gesamtmortalität ^b | Bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens | Schmerz (NRS) | Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL-Gesamtscore des UFS-QoL) | SUEs | Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) | Abbruch wegen UEs | Skelettbezogene Ereignisse (SUEs) ^c | Vasomotorische Ereignisse (UEs) ^d | |
| LIBERTY 1 | N | H ^e | H ^e | H ^e | H ^{e, f} | H ^e | H ^e | H ^e | H ^e | H ^e | N ^g | H ^e | H ^e |
| LIBERTY 2 | N | H ^e | H ^e | H ^e | H ^{e, f} | H ^{e, f} | H ^{e, f} | H ^e | H ^e | H ^e | N ^g | H ^e | H ^e |

a. Dies wird mit Einschränkungen als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie) angesehen (siehe Abschnitt 2.3.2, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).

b. operationalisiert über UEs, die zum Tod führten

c. a priori operationalisiert als SMQ Osteoporose / Osteopenie (breite Suche) + benutzerdefinierte PT-Zusammenstellung von Frakturen (alle PTs mit der Bezeichnung „Fraktur“ außer Zahnabbruch [Tooth Fracture] und Penisfraktur)

d. a priori operationalisiert über die folgenden 5 PTs: Hyperhidrosis, Wärmegefühl, Hitzewallung, nächtliche Schweißausbrüche, Flush

e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen (zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext).

f. hoher Anteil an Patientinnen (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden

g. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; E2: Estradiol; H: hoch; MBL: Menstrual Blood loss; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; NETA: Norethisteronacetat; NRS: Numerische Rating-Skala; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UFS-QoL: Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life questionnaire; VAS; visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller relevanten Endpunkte ist in beiden Studien hoch, mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs.

Das hohe Verzerrungspotenzial ist hauptsächlich dadurch begründet, dass in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 der Anteil an Patientinnen mit vorzeitigem Therapieabbruch (vor Erreichen der geplanten Behandlungsdauer von 24 Wochen) mit jeweils ca. 20 % hoch war (siehe Tabelle 8) und diese Patientinnen nicht bzw. nicht vollständig in der Auswertung berücksichtigt wurden. Mit vorzeitigem Therapieabbruch endete auch die Beobachtungszeit („early termination visit“) für die in der Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte. UEs wurden zwar bis 30 Tage nach dem Behandlungsende beobachtet, jedoch nicht bis zum

Studierende. Die Abbruchgründe (hauptsächlich Widerruf der Einwilligung, UEs, mangelnde Wirksamkeit und Loss-to-Follow-up) sind dabei potenziell informativ und unterscheiden sich zudem teilweise zwischen den Studienarmen (z. B. „Widerruf der Einwilligung“, LIBERTY 2: 10,3 % [Relugolix + E2/NETA] vs. 4,7 % [Placebo] der Patientinnen). Der pU macht keine Angaben zu Rückläufen zu den in den Studien eingesetzten Fragebogen, die ggf. Rückschlüsse auf den Zeitpunkt der Abbrüche ermöglichen könnten. Aus den vorliegenden Angaben in den Studienberichten (Summary of Exposure) geht hervor, dass ein relevanter Teil der Patientinnen bereits in der ersten Hälfte (\cong 12 Wochen) der Studien abgebrochen hat und damit deren Beobachtungszeit wesentlich verkürzt ist. Insgesamt ergibt sich daher für die Ergebnisse aller Endpunkte außer Abbruch wegen UEs ein hohes Verzerrungspotenzial.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse in beiden LIBERTY-Studien als niedrig eingeschätzt. Trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials ist die Ergebnissicherheit jedoch jeweils eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung aufgrund der in Abschnitt 2.3.2 beschriebenen Unsicherheiten (hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) reduziert. Auf Basis der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 können daher insgesamt maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Relugolix + E2/NETA mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Forest Plots zu selbst berechneten Metaanalysen befinden sich in Anhang B. Für den Endpunkt bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens und den ergänzend dargestellten Endpunkt bestätigte Amenorrhö sind zusätzlich die Anteile an Respondern zu den einzelnen Visiten im Studienverlauf in Anhang C dargestellt. Tabellen mit den häufigen UEs, SUEs, schweren UEs sowie allen UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt haben, finden sich in Anhang D.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^a (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Relugolix + E2/NETA | | Placebo | | Relugolix + E2/NETA vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^b |
|---|------------------------|---------------------------------------|---------|---------------------------------------|---|
| | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtmortalität | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 0 (0) | 127 | 0 (0) | – |
| LIBERTY 2 | 126 | 0 (0) | 129 | 0 (0) | – |
| Morbidität | | | | | |
| bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens ^c | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 88 (68,8) | 127 | 15 (11,8) | 5,82 [3,57; 9,50]; < 0,001 ^d |
| LIBERTY 2 | 125 | 87 (69,6) | 129 | 6 (4,7) | 14,96 [6,79; 32,97]; < 0,001 ^d |
| Gesamt | | | | | 8,40 [5,53; 12,74]; < 0,001 ^e |
| bestätigte Amenorrhö (ergänzend dargestellt) ^f | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 67 (52,3) | 127 | 7 (5,5) | 9,50 [4,54; 19,88] ^d |
| LIBERTY 2 | 125 | 63 (50,4) | 129 | 4 (3,1) | 16,25 [6,10; 43,32] ^d |
| Gesamt | | | | | 11,92 [6,61; 21,50] ^e |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UEs (ergänzend dargestellt) | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 79 (61,7) | 127 | 84 (66,1) | – |
| LIBERTY 2 | 126 | 76 (60,3) | 129 | 76 (58,9) | – |
| SUEs | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 7 (5,5) | 127 | 2 (1,6) | 3,47 [0,74; 16,40]; 0,172 |
| LIBERTY 2 | 126 | 1 (0,8) | 129 | 4 (3,1) | 0,26 [0,03; 2,26]; 0,370 |
| Gesamt | | | | | 1,34 [0,47; 3,84]; 0,584 ^g |
| schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 7 (5,5) | 127 | 11 (8,7) | 0,63 [0,25; 1,58]; 0,341 |
| LIBERTY 2 | 126 | 5 (4,0) | 129 | 8 (6,2) | 0,64 [0,22; 1,90]; 0,571 |
| Gesamt | | | | | 0,63 [0,31; 1,28]; 0,200 ^g |
| Abbruch wegen UEs | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 7 (5,5) | 127 | 5 (3,9) | 1,39 [0, 54; 4,26]; 0,769 |
| LIBERTY 2 | 126 | 3 (2,4) | 129 | 6 (4,7) | 0,51 [0,13; 2,00]; 0,500 |
| Gesamt | | | | | 0,91 [0,39; 2,12]; 0,834 ^g |
| skelettbezogene Ereignisse (SUEs ^h) | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 1 (0,8) | 127 | 0 (0) | 2,98 [0,12; 72,39]; > 0,999 |
| LIBERTY 2 | 126 | 0 (0) | 129 | 1 (0,8) | 0,34 [0,01; 8,30]; > 0,999 |
| Gesamt | | | | | 1,01 [0,14; 7,17]; 0,994 ^g |
| vasomotorische Ereignisse (UEs ⁱ) | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 19 (14,8) | 127 | 12 (9,4) | 1,57 [0,80; 3,10]; 0,250 |

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^a (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Relugolix + E2/NETA | | Placebo | | Relugolix + E2/NETA vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^b |
|---|------------------------|---------------------------------------|---------|---------------------------------------|---|
| | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
| LIBERTY 2 | 126 | 8 (6,3) | 129 | 5 (3,9) | 1,64 [0,55; 4,87]; 0,407 |
| Gesamt | | | | | 1,59 [0,89; 2,83]; 0,112 ^c |

a. Dies wird mit Einschränkungen als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie) angesehen (siehe Abschnitt 2.3.2, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).

b. soweit nicht anders angegeben RR und KI unstratifiziert berechnet. Das Konfidenzintervall basiert auf einer Normalverteilungsapproximation; p-Wert: exakter Test nach Fisher.

c. MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 %-Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode, das mindestens seit dem vorherigen Auswertungszeitpunkt und bis zum Studienende (Woche 24) bestand (vom pU in Modul 4 A als dauerhafte Normalisierung des MBL-Volumens bezeichnet). Ersetzung fehlender Werte gemäß statistischem Analyseplan, keine Angaben dazu in Modul 4 A. Die Anteile an Respondern zu den übrigen Auswertungszeitpunkten (Woche 8, 12, 16 und 20) werden ergänzend in Tabelle 21 dargestellt.

d. Effekt, KI und p-Wert: eigene Berechnung; p-Wert: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [34])

e. eigene Berechnung der Metaanalyse

f. Amenorrhö, die mindestens seit dem vorherigen Auswertungszeitpunkt und bis zum Studienende (Woche 24) bestand (vom pU in Modul 4 A als dauerhafte Amenorrhö bezeichnet). Die Amenorrhö war dabei entweder definiert als „keine Abgabe von Monatshygieneartikel bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten aufgrund einer berichteten Amenorrhö“ oder „Keine Abgabe von Monatshygieneartikel aufgrund einer ausbleibenden Regelblutung“ oder „Abgabe von Monatshygieneartikeln mit einem MBL-Volumen von weniger als 5 ml“. Ersetzung fehlender Werte gemäß statistischem Analyseplan, keine Angaben dazu in Modul 4 A. Die Anteile an Respondern zu den übrigen Auswertungszeitpunkten werden ergänzend in Tabelle 21 dargestellt.

g. aus IPD-Metaanalyse. RR und KI: Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie; p-Wert: CMH-Test stratifiziert nach Studie

h. operationalisiert als SMQ „Osteoporose / Osteopenie“ (breite Suche) + benutzerdefinierte PT-Zusammenstellung von Frakturen (alle PTs mit der Bezeichnung „Fraktur“ außer „Zahnabbruch“ [Tooth Fracture] und „Penisfraktur“). Für eine ausreichende Beurteilung skelettbezogener Ereignisse ist jedoch die Dauer der LIBERTY-Studien (jeweils 24 Wochen) zu kurz.

i. operationalisiert über die folgenden 5 PTs: Hyperhidrosis, Wärmegefühl, Hitzewallung, nächtliche Schweißausbrüche, Flush

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; E2: Estradiol; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MBL: menstrueller Blutverlust; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; NETA: Norethisteronacetat; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^a (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Relugolix + E2/NETA | | | Placebo | | | Relugolix + E2/NETA vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert ^c |
|---|---------------------|---|---|----------------|---|---|--|
| | N ^b | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung im Studien- verlauf MW ^c (SE) | N ^b | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung im Studien- verlauf MW ^c (SE) | |
| Morbidity | | | | | | | |
| <i>Reduktion des MBL-Volumens (prozentuale Änderung, ergänzend dargestellt)^d</i> | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 118 | 239,4 (180,3) | -78,9 (3,6) | 120 | 218,8 (125,0) | -15,9 (3,5) | -63,01 [-72,55; -53,47]; < 0,001 |
| LIBERTY 2 | 116 | 246,7 (186,0) | -76,4 (4,5) | 124 | 211,8 (129,9) | -13,9 (4,4) | -62,53 [-74,29; -50,77]; < 0,001 |
| Gesamt ^e | | | | | | | -63,09 [-70,67; -55,52] < 0,001 |
| Schmerz (NRS)^d | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 127 | 5,4 (3,4) | -2,6 (0,2) | 126 | 5,7 (3,1) | -1,2 (0,2) | -1,42 [-2,06; -0,78]; < 0,001 |
| LIBERTY 2 | 124 | 5,7 (3,2) | -2,8 (0,3) | 128 | 5,7 (2,9) | -1,6 (0,3) | -1,24 [-1,92; -0,55]; < 0,001 |
| Gesamt ^e | | | | | | | -1,33 [-1,80; -0,86]; < 0,001 SMD -0,43 [-0,61; -0,26] |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^f | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 99 | 75,9 (17,4) | 5,1 (2,0) ^g | 104 | 73,5 (18,5) | 4,8 (2,0) ^g | 0,34 [-5,07; 5,74]; 0,902 ^g |
| LIBERTY 2 | 100 | 73,9 (19,3) | 7,6 (2,1) ^g | 97 | 75,8 (19,5) | 3,2 (2,2) ^g | 4,33 [-1,23; 9,90]; 0,126 ^g |
| Gesamt ^e | | | | | | | 2,29 [-1,59; 6,17]; 0,247 ^g |
| Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL)^d | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 113 | 55,7 (20,5) | -30,2 (2,2) | 119 | 61,1 (19,0) | -10,9 (2,1) | -19,28 [-25,18; -13,38]; < 0,001 |
| LIBERTY 2 | 115 | 59,9 (22,1) | -31,1 (2,2) | 114 | 60,1 (19,6) | -12,3 (2,3) | -18,76 [-24,52; -13,01]; < 0,001 |
| Gesamt ^e | | | | | | | -18,94 [-23,05; -14,84]; < 0,001 SMD -0,79 [-0,98; -0,60] |

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^a (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Relugolix + E2/NETA | | | Placebo | | | Relugolix + E2/NETA vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert ^c |
|---|---------------------|---|---|----------------|---|---|--|
| | N ^b | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung im Studien- verlauf MW ^c (SE) | N ^b | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung im Studien- verlauf MW ^c (SE) | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
| Gesamtscore des UFS-QoL ^f | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 113 | 38,1 (20,4) | 36,2 (2,3) | 119 | 34,3 (20,5) | 11,7 (2,2) | 24,59 [18,47; 30,71]; < 0,001 |
| LIBERTY 2 | 115 | 38,1 (23,3) | 33,5 (2,2) | 114 | 36,5 (20,7) | 13,2 (2,2) | 20,31 [14,72; 25,90]; < 0,001 |
| Gesamt ^c | | | | | | | 22,39 [18,25; 26,53]; < 0,001 SMD 0,93 [0,74; 1,12] |
| Subskala „Concern“ ^{ef} | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 113 | 23,0 (18,6) | 46,8 (2,6) | 119 | 22,2 (19,3) | 13,7 (2,5) | 33,11 [26,19; 40,02] |
| LIBERTY 2 | 115 | 24,9 (22,4) | 45,4 (2,7) | 114 | 24,9 (20,6) | 15,7 (2,8) | 29,67 [22,71; 36,63] |
| Gesamt ^c | | | | | | | 31,35 [26,45; 36,24] |
| Subskala „Activities“ ^{ef} | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 113 | 37,8 (23,5) | 42,0 (2,5) | 119 | 32,8 (23,1) | 13,3 (2,4) | 28,67 [22,07; 35,26] |
| LIBERTY 2 | 115 | 37,3 (25,6) | 40,0 (2,5) | 114 | 34,5 (21,5) | 16,4 (2,5) | 23,61 [17,21; 30,02] |
| Gesamt ^c | | | | | | | 26,15 [21,57; 30,73] |
| Subskala „Energy / Mood“ ^{ef} | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 113 | 39,6 (23,8) | 33,8 (2,6) | 119 | 36,6 (23,8) | 12,3 (2,5) | 21,54 [14,77; 28,32] |
| LIBERTY 2 | 115 | 40,7 (28,0) | 30,0 (2,4) | 114 | 38,3 (25,3) | 13,4 (2,4) | 16,55 [10,46; 22,63] |
| Gesamt ^c | | | | | | | 18,99 [14,44; 23,53] |
| Subskala „Control“ ^{ef} | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 113 | 48,9 (26,6) | 30,6 (2,6) | 119 | 41,8 (25,8) | 11,5 (2,5) | 19,15 [12,23; 26,07] |
| LIBERTY 2 | 115 | 48,0 (28,4) | 27,1 (2,4) | 114 | 44,4 (26,8) | 12,8 (2,5) | 14,25 [7,99; 20,51] |
| Gesamt ^c | | | | | | | 16,63 [11,96; 21,30] |

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^a (mehreseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Relugolix + E2/NETA | | | Placebo | | | Relugolix + E2/NETA vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert ^c |
|---|---------------------|---|---|----------------|---|---|--|
| | N ^b | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung im Studien- verlauf MW ^c (SE) | N ^b | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung im Studien- verlauf MW ^c (SE) | |
| Subskala „Self-Consciousness“ ^{e,f} | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 113 | 38,5 (29,7) | 29,3 (2,7) | 119 | 34,2 (27,6) | 6,9 (2,6) | 22,45 [15,36; 29,54] |
| LIBERTY 2 | 115 | 37,3 (27,5) | 27,3 (2,6) | 114 | 37,3 (30,1) | 8,9 (2,7) | 18,43 [11,64; 25,23] |
| Gesamt ^c | | | | | | | 20,34 [15,41; 25,26] |
| Subskala „Sexual Function“ ^{e,f} | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 113 | 44,3 (31,3) | 22,4 (2,9) | 119 | 42,8 (31,4) | 5,9 (2,8) | 16,48 [8,66; 24,31] |
| LIBERTY 2 | 115 | 41,3 (32,1) | 19,1 (3,3) | 114 | 44,6 (33,9) | 2,7 (3,3) | 16,46 [7,99; 24,92] |
| Gesamt ^c | | | | | | | 16,32 [10,56; 22,08] |
| <p>a. Dies wird mit Einschränkungen als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie) angesehen (siehe Abschnitt 2.3.2, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf höheren Patientenzahlen basieren. Bei Schmerz (NRS) sind gemäß den Angaben des pU in Modul 4 A drei Patientinnen in die Auswertung für die Studie LIBERTY 2 eingeflossen, für die keine Werte zu Studienbeginn vorlagen. Es ist unklar, wie dann für diese 3 Patientinnen Änderungen im Vergleich zu Studienbeginn gebildet wurden. Für die Nutzenbewertung hat dies aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen, die dies betrifft, keine Konsequenzen.</p> <p>c. wenn nicht anders angegeben: Änderung, Mittelwertdifferenz, ggf. SMD, KI und p-Wert aus MMRM. Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen Studienbeginn und dem jeweiligen Messzeitpunkt dar.</p> <p>d. Für den Endpunkt Reduktion des MBL-Volumens stellen Angaben zu Studienbeginn absolute Werte (in ml) dar, während die Änderung im Studienverlauf eine prozentuale Änderung darstellt. Niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik (Skalenspannweite bei Schmerz [NRS] 0 bis 10, Skalenspannweite für den UFS-QoL [Symptom Severity Scale] 0 bis 100); negative Effekte (Relugolix + E2/NETA vs. Placebo) bedeuten einen Vorteil für Relugolix + E2/NETA.</p> <p>e. aus IPD-Metaanalyse</p> <p>f. Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand / eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität (Skalenspannweite jeweils 0 bis 100); für die Veränderung von Baseline bedeutet das, dass positive Werte eine Verbesserung anzeigen; positive Effekte (Relugolix + E2/NETA vs. Placebo) bedeuten einen Vorteil für Relugolix + E2/NETA.</p> <p>g. Änderung zu Woche 24, Mittelwertdifferenz, KI und p-Wert per Varianzanalyse (ANOVA). Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Änderungen zwischen Studienbeginn und Woche 24 dar.</p> <p>E2: Estradiol; KI: Konfidenzintervall; IPD: individuelle Patientendaten; MBL: menstrueller Blutverlust; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; NETA: Norethisteronacetat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; UFS-QoL: Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life; VAS: visuelle Analogskala</p> | | | | | | | |

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte insgesamt maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe dazu auch Abschnitt 2.4.2).

Mortalität

Gesamtmortalität

Es traten in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zum abwartenden Vorgehen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens

Für den Endpunkt bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens zu Woche 24 (mindestens einmal bestätigte Response zu Woche 24) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix + E2/NETA. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen.

Die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Operationalisierungen bestätigte Amenorrhö und Reduktion des MBL-Volumens (prozentuale Änderung) sind konsistent zu den Ergebnissen des Endpunkts bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens. Die ergänzend dargestellten Anteile je Visite im Studienverlauf verdeutlichen zudem, dass bei einem Großteil der Patientinnen mit Response das bestätigte Ansprechen (klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens bzw. Amenorrhö) bereits zu Woche 12 aufgetreten war und dann bis zum Studienende anhielt (siehe Tabelle 21). Zusätzlich wird darauf hingewiesen, dass jeweils ein Großteil der Patientinnen mit bestätigter klinisch relevanter Reduktion des MBL-Volumens im Interventionsarm eine Amenorrhö hatte (betrifft je nach Visite 66 % bis 75 %).

Schmerz (NRS)

Für den Endpunkt Schmerz, erhoben mit der NRS, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix + E2/NETA. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der VAS des EQ-5D zeigt sich für die Änderungen zwischen Studienbeginn und Woche 24 in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich

kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL)

Für den Endpunkt Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix + E2/NETA. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesamtscore des UFS-QoL

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den Gesamtscore des UFS-QoL zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix + E2/NETA. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI für den Gesamtscore liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen. Neben dem Gesamtscore zeigen auch alle 6 Subskalen des UFS-QoL ein konsistent positives Ergebnis zum Vorteil von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu einem abwartenden Vorgehen.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs, vasomotorische Ereignisse (UEs)

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs sowie vasomotorische Ereignisse (UEs) zeigen sich in der Metaanalyse der Studien jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Skelettbezogene Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt skelettbezogene Ereignisse (SUEs) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Im Hinblick auf die Aussagekraft der Ergebnisse wird darauf hingewiesen, dass die Dauer der LIBERTY-Studien mit 24 Wochen für eine ausreichende Beurteilung skelettbezogener Ereignisse zu kurz ist und dafür Langzeitdaten notwendig sind, insbesondere da für die Gabe von Relugolix/E2/NETA gemäß Zulassung keine zeitliche Begrenzung vorgesehen ist. Die Reduktion der Knochenmineraldichte wurde auch im Rahmen des Zulassungsprozesses als relevantes Risiko, das mit der Gabe von Relugolix/E2/NETA verbunden ist, identifiziert [17]. Gemäß Fachinformation ist daher nach den ersten 52 Behandlungswochen ein Dual X-Ray Absorptiometry (DXA-)Scan durchzuführen, um auszuschließen, dass bei der Patientin ein unerwünschter Grad an Knochenmineraldichte-Verlust vorliegt, der den Nutzen der Behandlung mit Relugolix/E2/NETA überwiegt [3]. Bei Patientinnen mit Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoporose wird die Durchführung eines solchen DXA-Scans bereits vor Beginn der Behandlung zur Abwägung empfohlen. Für Patientinnen mit bekannter Osteoporose ist eine Behandlung mit Relugolix/E2/NETA kontraindiziert.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter ($< 40 / \geq 40$)
- Schmerz (NRS-Score) zu Studienbeginn ($< 4 / \geq 4$)
- MBL-Volumen zu Studienbeginn ($< 225 \text{ ml} / \geq 225 \text{ ml}$)

Der pU stellt Subgruppenanalysen im Dossier bei homogener Datenlage in der Gesamtpopulation generell auf Basis einer 1-stufigen Metaanalyse (basierend auf individuellen Patientendaten [IPD]) dar. Der pU gibt an, dass Informationen auf Einzelstudienebene unter Voraussetzungen einer homogenen Datenlage in der Gesamtpopulation keine zusätzlichen, für die Nutzenbewertung relevanten Informationen liefern würden.

Grundsätzlich ist es sachgerecht, die Subgruppenanalysen auf Metaanalysen-Ebene durchzuführen. Trotzdem muss zunächst auch geprüft werden, ob eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse aus den beiden Studien innerhalb einer Subgruppe sinnvoll ist. Es kann für die einzelnen Endpunkte nicht von einer homogenen Datenlage in der Gesamtpopulation auf eine homogene Datenlage in den Subgruppen geschlossen werden. Diese Heterogenitätsbetrachtungen zwischen den einzelnen Studien pro Subgruppe liegen jedoch im Dossier nicht vor. Daher ist nicht zu beurteilen, ob die metaanalytische Zusammenfassung der Studien pro Subgruppe sinnvoll ist. Da die Ergebnisse der Subgruppen (unter Annahme von Homogenität) in der vorliegenden Datensituation jedoch keine Fazitrelevanz haben (siehe nachfolgend dargestellte Subgruppenergebnisse), bleibt das Fehlen der Daten zur Heterogenität in den Subgruppen ohne Konsequenz.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 14 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Relugolix + E2/NETA mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen zusammen.

Tabelle 14: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^a (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt Merkmal Subgruppe | Relugolix + E2/NETA | | | Placebo | | | Relugolix + E2/NETA vs. Placebo |
|--|---------------------|--|--|----------------|--|--|--|
| | N ^b | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung im Studien- verlauf MW ^c (SD) | N ^b | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung im Studien- verlauf MW ^c (SD) | MD [95 %-KI]; p-Wert ^c |
| Schmerz (NRS)^d | | | | | | | |
| Alter | | | | | | | |
| < 40 Jahre | 62 | 6,2 (3,4) | -2,4 (0,3) | 76 | k. A. | -1,8 (0,3) | -0,55 [-1,42; 0,32]; 0,213 |
| ≥ 40 Jahre | 189 | 5,4 (3,2) | -2,9 (0,2) | 178 | k. A. | -1,3 (0,2) | -1,60 [-2,14; -1,07]; < 0,001 SMD: -0,52 [-0,73; -0,31] |
| Gesamt ^e | | | | | | Interaktion: | p-Wert = 0,040 |
| NRS-Score zu Studienbeginn | | | | | | | |
| < 4 | 73 | 1,3 (1,1) | -0,3 (0,3) | 61 | k. A. | 0,3 (0,3) | -0,59 [-1,33; 0,15]; 0,117 |
| ≥ 4 | 175 | 7,3 (2,0) | -3,9 (0,2) | 189 | k. A. | -2,0 (0,2) | -1,81 [-2,27; -1,36]; < 0,001 SMD -0,67 [-0,88; -0,46] |
| Gesamt ^e | | | | | | Interaktion: | p-Wert = 0,005 |
| Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL)^d | | | | | | | |
| MBL-Volumen | | | | | | | |
| < 225 ml | 148 | 55,6 (20,0) | -28,9 (1,8) | 156 | 61,7 (19,3) | -13,2 (1,8) | -15,71 [-20,72; -10,7]; < 0,001 SMD -0,66 [-0,89; -0,43] |
| ≥ 225 ml | 80 | 61,9 (23,2) | -34,0 (2,5) | 77 | 58,3 (19,1) | -8,7 (2,6) | -25,34 [-32,40; -18,29]; < 0,001 SMD -1,06 [-1,39; -0,72] |
| Gesamt ^e | | | | | | | p-Wert = 0,029 |
| <p>a. Dies wird mit Einschränkungen als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie) angesehen (siehe Abschnitt 2.3.2, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf höheren Patientenzahlen basieren.</p> <p>c. wenn nicht anders angegeben: Änderung, Mittelwertdifferenz, ggf. SMD, KI und p-Wert per MMRM. Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen Studienbeginn und dem jeweiligen Messzeitpunkt dar.</p> <p>d. Niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik (Skalenspannweite bei Schmerz [NRS] 0 bis 10, Skalenspannweite für den UFS-QoL [Symptom Severity Scale] 0 bis 100); negative Effekte (Relugolix + E2/NETA vs. Placebo) bedeuten einen Vorteil für Relugolix + E2/NETA.</p> <p>e. aus IPD-Metaanalyse</p> | | | | | | | |

Tabelle 14: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^a (mehreseitige Tabelle)

| Endpunkt Merkmal Subgruppe | Relugolix + E2/NETA | | | Placebo | | | Relugolix + E2/NETA vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert ^c |
|---|---------------------|--|--|----------------|--|--|--|
| | N ^b | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung im Studien- verlauf MW ^c (SD) | N ^b | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung im Studien- verlauf MW ^c (SD) | |
| E2: Estradiol; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MBL: menstrueller Blutverlust; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; NETA: Norethisteronacetat; NRS: numerische Rating-Skala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SSS: Symptom Severity-Skala | | | | | | | |

Morbidity

Schmerz (NRS)

Für den Endpunkt Schmerz (NRS) zeigt sich jeweils eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Alter (< 40 Jahre / ≥ 40 Jahre) und NRS-Score (< 4 / ≥ 4) zu Studienbeginn. Diese Effektmodifikationen sind ohne Untersuchung auf Kreuzinteraktionen nicht beurteilbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher basierend auf den Ergebnissen zur Gesamtpopulation.

Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL)

Für den Endpunkt Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal MBL-Volumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), wobei sich sowohl für Patientinnen mit einem MBL-Volumen von < 225 ml als auch für solche mit einem MBL-Volumen ≥ 225 ml ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix + E2/NETA im Vergleich zu Placebo. Das 95 %-KI der SMD liegt dabei jeweils vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Dies wird jeweils als relevanter Effekt interpretiert. Dies und auch das Ausmaß (jeweils nicht quantifizierbar) stimmen für beide Subgruppen mit dem Ergebnis der gesamten Studienpopulation überein. Daher wird für den Endpunkt Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) das Merkmal MBL-Volumen nicht weiter betrachtet.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [32].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Die Endpunkte bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens, Schmerz (NRS), und Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) werden der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Es liegen keine Informationen vor, die eine Einordnung der genannten Endpunkte als schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen begründen können.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Endpunkte bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens (vom pU dauerhafte Normalisierung des MBL-Volumens bezeichnet) und Schmerz (NRS) ohne weitere Begründung der Endpunktkategorie schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zuordnet. Den Endpunkt Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) ordnet er der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu (siehe Abschnitt 2.4.1).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Relugolix/E2/NETA vs. abwartendes Vorgehen^a (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt | Relugolix/E2/NETA vs. abwartendes Vorgehen ^a Ereignisanteil (%) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b | Ableitung des Ausmaßes ^c |
|--|--|--|
| Mortalität | | |
| Gesamtmortalität | 0 % vs. 0 % RR: – | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Morbidität | | |
| bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens | 68,8 % bis 69,6 % vs. 4,7 % bis 11,8 % ^d RR: 8,40 [5,53; 12,74] RR: 0,12 [0,08; 0,18] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich |
| Schmerz (NRS) | –2,8 bis –2,6 vs. –1,6 bis –1,2 ^d MD: –1,33 [–1,80; –0,86] p < 0,001 SMD: –0,43 [–0,61; –0,26] ^f Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | 5,1 bis 7,6 vs. 3,2 bis 4,8 ^d MD: 2,29 [–1,59; 6,17] p = 0,247 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) | –31,1 bis –30,2 vs. –12,3 bis –10,9 ^d MD: –18,94 [–23,05; –14,84] p < 0,001 SMD: –0,79 [–0,98; –0,60] ^f Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| Gesamtscore des UFS-QoL | 33,5 bis 36,2 vs. 11,7 bis 13,2 ^d MD: 22,39 [18,25; 26,53] p < 0,001 SMD: 0,93 [0,74; 1,12] ^f Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar |
| Nebenwirkungen | | |
| SUEs | 0,8 % bis 5,5 % vs. 1,6 % bis 3,1 % ^d RR: 1,34 [0,47; 3,84] p = 0,584 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| schwere UEs | 4,0 % bis 5,5 % vs. 6,2 % bis 8,7 % ^d RR: 0,63 [0,31; 1,28] p = 0,200 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| Abbruch wegen UEs | 2,4 % bis 5,5 % vs. 3,9 % bis 4,7 % ^d RR: 0,91 [0,39; 2,12] p = 0,834 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Relugolix/E2/NETA vs. abwartendes Vorgehen^a (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt | Relugolix/E2/NETA vs. abwartendes Vorgehen ^a Ereignisanteil (%) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b | Ableitung des Ausmaßes ^c |
|-----------------------------------|--|---|
| skelettbezogene Ereignisse (SUEs) | 0 % bis 0,8 % vs. 0 % bis 0,8 % ^d RR: 1,01 [0,14; 7,17] p = 0,994 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| vasomotorische Ereignisse (UEs) | 6,3 % bis 14,8 % vs. 3,9 % bis 9,4 % ^d RR: 1,59 [0,89; 2,83] p = 0,112 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |

a. Grundlage der Bewertung waren die beiden Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2, in denen Relugolix + E2/NETA mit Placebo verglichen wurde. Dies wird für Patientinnen, für die ein abwartendes Vorgehen am besten geeignet ist, als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie, siehe Tabelle 4) angesehen, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.2, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen

c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)

d. minimale und maximale Ereignisanteile bzw. minimale und maximale mittlere Änderungen pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien

e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

f. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; E2: Estradiol; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MBL: menstrueller Blutverlust; MD: Mittelwertdifferenz; NETA: Norethisteronacetat; NRS: Numerische Rating-Skala; RR: relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UFS-QoL: Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life; VAS: visuelle Analogskala

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen

| Positive Effekte | Negative Effekte |
|---|------------------|
| nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Schmerz (NRS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar | – ^a |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtscore des UFS-QoL: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar | |
| <p>a. Die Behandlungsdauer in den beiden LIBERTY-Studien betrug 24 Wochen. Langzeitdaten, die insbesondere für die umfassende Bewertung skelettbezogener Ereignisse notwendig sind, fehlen.</p> <p>E2: Estradiol; MBL: menstrueller Blutverlust; NRS: Numerische Rating-Skala; NETA: Norethisteronacetat; UFS-QoL: Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | |

In der vorliegenden Nutzenbewertung können basierend auf den Ergebnissen der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 nur Aussagen zu denjenigen Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet getroffen werden, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist. Für Patientinnen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine symptomorientierte Behandlung (mit Gestagenen oder Ulipristalacetat) oder eine invasive Behandlungsoption patientenindividuell am besten geeignet ist, liegen keine Daten vor. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher getrennt für diese beiden Patientengruppen.

Patientinnen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist

In der Gesamtschau ergeben sich für Patientinnen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist, mehrere positive Effekte von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen innerhalb einer Beobachtungszeit von 24 Wochen.

Für den Endpunkt bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen. Hinzu kommen weitere positive Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Hier ergibt sich für die Endpunkte Schmerz (NRS), Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (Gesamtscore des UFS-QoL) jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA. Die Vorteile basierend auf diesen patientenberichteten Endpunkten unterstützen insgesamt den Anhaltspunkt für einen

beträchtlichen Zusatznutzen, der sich für die klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens zeigt. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen weder Vor- noch Nachteile vor. Allerdings ist die Dauer der LIBERTY-Studien mit 24 Wochen für eine ausreichende Bewertung skelettbezogener Ereignisse zu kurz.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu einem abwartenden Vorgehen.

Patientinnen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine symptomorientierte Behandlung (mit Gestagenen oder Ulipristalacetat) oder eine invasive Behandlungsoption patientenindividuell am besten geeignet ist

Für Patientinnen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine symptomorientierte Behandlung (mit Gestagenen oder Ulipristalacetat) oder eine invasive Behandlungsoption patientenindividuell am besten geeignet ist, legt der pU keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix/E2/NETA im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Relugolix/E2/NETA – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter ^b mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen | patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ abwartendem Vorgehen ▪ einer symptomorientierten Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (Für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und / oder starken Regelblutung [Menorrhagie, Hypermenorrhö] ausreichend ist) ▫ Ulipristalacetat (für Patientinnen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und / oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind) ▪ invasiven Behandlungsoptionen | Patientinnen, für die ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| | | Patientinnen, für die eine symptomorientierte Behandlung (mit Gestagenen oder Ulipristalacetat) oder eine invasive Behandlungsoption patientenindividuell am besten geeignet ist: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt |
| a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Relugolix/E2/NETA kann aufgrund der empfängnisverhütenden Wirkung nicht bei Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch eingesetzt werden. Nach Absetzen der Behandlung ist die Empfängnisverhütung nicht mehr gegeben [3]. E2: Estradiol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NETA: Norethisteronacetat; pU: pharmazeutischer Unternehmer | | |

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung des Uterusmyoms stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht laut der Fachinformation von Relugolix/E2/NETA [3] – aus erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.

Es ist darauf hinzuweisen, dass Relugolix/E2/NETA aufgrund der empfängnisverhütenden Wirkung nicht bei Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch eingesetzt werden kann [3].

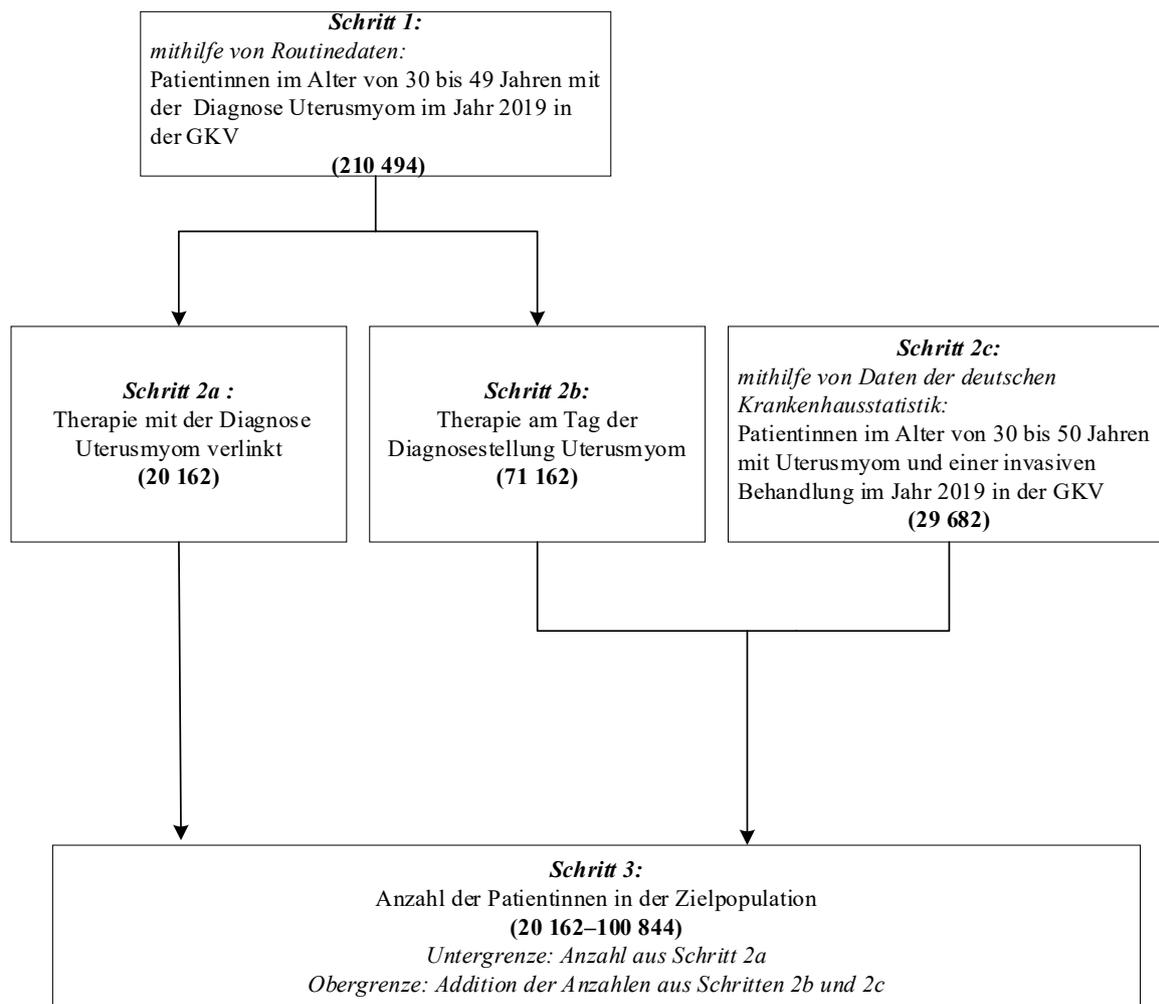
Bei seiner Herleitung operationalisiert der pU erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter als Frauen im Alter von 30 bis einschließlich 49 Jahren. Diese vom pU vorgenommene Alterseinschränkung ergibt sich nicht direkt aus der Fachinformation und wird in Abschnitt 3.1.3 (Schritt 1) beschrieben und kommentiert.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU liegt der therapeutische Bedarf darin, dass zum einen nicht invasive, wirksame Therapieoptionen benötigt werden, die langfristig angewandt werden können und gleichzeitig ein günstiges Nebenwirkungsprofil aufweisen. Zum anderen werden medikamentöse Therapieoptionen benötigt, die zu einer deutlichen Minderung der Symptomatik führen und damit die Lebensqualität der Patientinnen verbessern.

3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation der GKV über mehrere Schritte, die in Abbildung 2 zusammengefasst sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 2: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Ausgangsbasis für Schritt 1

Der pU stützt seine Herleitung auf eine von ihm beauftragte Auswertung von Routinedaten der Datenbank IQVIA Disease Analyzer [35]. Die Datenbank enthält Angaben zu Diagnose- und Verordnungsdaten und beinhaltet anonymisierte Informationen aus einem Panel mit insgesamt mehr als 2500 Praxen sowie mehr als 20 Millionen anonymisierten elektronischen Patientenakten. Für die Auswertung wurden ausschließlich gynäkologische Praxen (insgesamt 218 Praxen mit 266 Gynäkologinnen und Gynäkologen) berücksichtigt. Im Rahmen seiner Herleitung bezieht sich der pU auf die Angaben der Auswertung für das Jahr 2019. Dabei handelt es sich um bereits hochgerechnete altersspezifische Anzahlen der Patientinnen in der GKV.

Schritt 1: Patientinnen im Alter von 30 bis 49 Jahren mit der Diagnose Uterusmyom im Jahr 2019

Der pU entnimmt der Auswertung die Anzahlen der Patientinnen,

- die im Beobachtungsjahr zwischen 30 und 49 Jahren alt sind und
- bei denen eine gesicherte Diagnose eines Uterusmyoms über den Code D25.- (Leiomyom des Uterus) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) vorliegt.

Es ergibt sich unter Berücksichtigung dieser Einschlusskriterien eine Anzahl von 210 494 Patientinnen in der GKV mit der Diagnose Uterusmyom.

Schritt 2: Patientinnen, bei denen eine verordnete Therapie mit der Diagnose verlinkt wurde (Schritt 2a) oder bei denen am Tag der Diagnosedstellung eine Therapie verordnet wurde (Schritt 2b)

Um die Patientinnen aus Schritt 1 auf diejenigen einzugrenzen, bei denen mäßige bis starke Symptome von Uterusmyomen auftreten, schließt der pU nur die Patientinnen ein, die eine medikamentöse Therapie in Anspruch genommen haben.

Für diesen Zweck betrachtet der pU die Anzahl der Patientinnen der Auswertung, die folgende Verordnungen der Anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)-Klassen¹ erhalten haben:

- für ein Abwartendes Vorgehen
 - M01A (Nicht steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika)
 - N02B (andere Analgetika und Antipyretika)
 - B02A (Antifibrinolytika)
 - B03A (Eisenhaltige Zubereitungen)
- für eine symptomorientierte Behandlung
 - G03D (Gestagene)
 - G02BA03 (Plastik-Intrauterinpeessar mit Gestagen)
 - G03XB02 (Ulipristal)
- Weitere Therapien

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2019 [36] [Anmerkung der Redaktion: Das BfArM und wesentliche Funktionseinheiten des DIMDI wurden am 26.05.2020 unter dem Dach des BfArM zu einer Behörde zusammengeführt.]

- G03A (Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung)
- Andere Therapien, nicht näher aufgeführt

Für eine Untergrenze erfasst der pU alle Patientinnen, deren obige Therapien mit der Diagnose D25.- verlinkt wurden (Schritt 2a) und damit laut pU eindeutig zur Behandlung einer durch Uterusmyome bedingten Symptomatik verordnet wurden. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 20 162 Patientinnen in der GKV.

Da laut pU nicht alle Ärztinnen und Ärzte Diagnosen und Therapien verlinken, erfasst der pU für eine Obergrenze die Anzahl der Patientinnen, bei denen am Tag der Diagnosestellung eines Uterusmyoms eine obige Therapie ohne Verlinkung verordnet wurde (Schritt 2b). Aus der Auswertung ergibt sich eine Anzahl von 71 162 Patientinnen in der GKV.

Schritt 2c: Patientinnen im Alter von 30 bis 50 Jahren mit Uterusmyom und einer invasiven Behandlung im Jahr 2019

Um auch die Patientinnen zu berücksichtigen, die sich mit der Diagnose D25.- einer invasiven Behandlung unterzogen haben, hat der pU eine Anfrage an das statistische Bundesamt zur deutschen Krankenhausstatistik gestellt [37]. Das Ziel jener Anfrage war es, die Anzahl der invasiven Prozeduren aufgrund von Uterusmyomen im Jahr 2019 zu ermitteln. In die Auswertung wurden vollstationäre Patientinnen zwischen 30 und 50 Jahren mit der Hauptdiagnose D25.- eingeschlossen, die sich einem der folgenden invasiven Verfahren gemäß Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) unterzogen haben:

- 8-836 (Perkutan)-transluminale Gefäßintervention (Myomembolisation)
- 5-681 Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Uterus (Myomektomie)
- 5-683 Uterusexstirpation (Hysterektomie)

Insgesamt ergibt sich für das Jahr 2019 eine Anzahl von 32 987 invasive Eingriffe. Der pU nimmt dabei an, dass ein Eingriff pro Patientin pro Jahr durchgeführt wurde, sodass sich entsprechend eine Anzahl von 32 987 Patientinnen einem invasiven Eingriff unterzogen haben.

Um die Anzahl der vollstationären Patientinnen 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 2019 [38,39]. Übertragen auf die Anzahl der Patientinnen in Schritt 3b1 ergeben sich 29 682 Patientinnen im Alter von 30 bis 50 Jahren in der GKV, die sich einer invasiven Behandlung im Jahr 2019 unterzogen haben.

Schritt 3: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Der pU gibt insgesamt eine Anzahl von 20 162 bis 100 844 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2019 an. Die Untergrenze der Spanne bezieht sich auf diejenigen Patientinnen, bei denen die Therapie mit der Diagnose D25.- verlinkt wurde (Schritt 2a), während sich die Obergrenze aus der Summe der Patientinnen ergibt, bei denen am Tag der

Diagnosestellung eine Therapie verordnet wurde (Schritt 2b) zuzüglich derjenigen Patientinnen, die sich einer invasiven Behandlung im Jahr 2019 (Schritt 2c) unterzogen haben.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es ist darauf hinzuweisen, dass Relugolix/E2/NETA aufgrund der empfängnisverhütenden Wirkung nicht bei Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch eingesetzt werden kann [3]. Dies wird vom pU in der Herleitung weder thematisiert noch quantifiziert. Folgende methodische Aspekte sind bei der Herleitung der Zielpopulation außerdem kritisch zu sehen:

Zu Schritt 1

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen, indem er in seiner Herleitung nur diejenigen im Alter von 30 bis 49 Jahren einschließt. Diese Operationalisierung der erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter – wie es die Fachinformation vorgibt – führt durch den Ausschluss der Patientinnen unter 30 Jahren zu einer Unterschätzung.

Zu Schritt 2a und 2b

Der pU operationalisiert die Symptomschwere anhand von verordneten Therapien bei den Patientinnen, bei denen Uterusmyome diagnostiziert wurden. Diese Annahme kann eine potenzielle Unterschätzung darstellen, da insbesondere beim abwartenden Vorgehen nicht ausgeschlossen werden kann, dass auch einige der Patientinnen, die keine Therapie verordnet bekamen, unter mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen litten. Dagegen kann bei der Obergrenze von einer Überschätzung ausgegangen werden, da sie wahrscheinlich auch Patientinnen enthält, die eine Therapie wie zum Beispiel hormonelle Kontrazeptiva nicht aufgrund von mäßigen bis schweren Symptomen von Uterusmyome verordnet bekommen haben.

Zu Schritt 2c

Wie bereits zu Schritt 1 thematisiert, bleiben durch die Alterseinschränkung des pU alle Patientinnen zwischen 18 bis 29 Jahren unberücksichtigt. Aus der deutschen Krankenhausstatistik [37] lassen sich ebenfalls Patientinnen in dieser jüngeren Altersspanne identifizieren, die auch potenziell in die Zielpopulation fallen. Dieser Ausschluss führt ebenfalls zu einer tendenziellen Unterschätzung.

Aus den Angaben der deutschen Krankenhausstatistik sind nur stationär durchgeführte Eingriffe zu erschließen, was zu einer Unterschätzung im Hinblick auf die ambulant durchgeführten Eingriffe darstellen kann. Zudem begründet der pU die Auswahl seiner verwendeten OPS-Codes nicht. Es ist nicht auszuschließen, dass weitere OPS-Codes die jeweiligen invasiven Verfahren abbilden.

Durch Addition der Patientinnen mit invasiven Eingriff (Schritt 2c) und der Patientinnen mit einer verordneten Therapie am Tag der Diagnose (Schritt 2b) können Doppelzählungen der

Patientinnen entstanden sein. 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. Diese möglichen Doppelzählungen von Patientinnen können zu einer Überschätzung der Obergrenze führen.

Abschließende Bewertung

Insgesamt ist die vom pU gelieferte Anzahl an Patientinnen in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung bestehender Unsicherheiten für die Untergrenze tendenziell unterschätzt. Dies resultiert hauptsächlich aus folgenden Aspekten:

- Ausschluss der Patientinnen unter 30 Jahren
- Ausschließliche Berücksichtigung von Patientinnen bei denen eine verordnete Therapie mit der Diagnose verlinkt wurde
- Ausschließliche Berücksichtigung von Patientinnen mit einer medikamentösen Therapie

Die Obergrenze wird als unsicher eingeschätzt, da

- keine ambulant durchgeführten Eingriffe berücksichtigt werden,
- durch die Addition von Patientinnen (Schritt 2b und 2c) Doppelzählungen möglich sind und
- Patientinnen enthalten sein können, die eine Therapie nicht aufgrund von mäßigen bis schweren Symptomen von Uterusmyome erhalten.

Es ist darauf hinzuweisen, dass Relugolix/E2/NETA aufgrund der empfängnisverhütenden Wirkung nicht bei Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch eingesetzt werden kann [3]. Dies wird vom pU in der Herleitung weder thematisiert noch quantifiziert. Dennoch ist abschließend die Anzahl der Patientinnen in der vom pU ausgewiesenen Spanne zu erwarten. Eine präzisere Schätzung ist mit den vorgelegten Daten nicht möglich.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Laut pU sind innerhalb der nächsten 5 Jahre keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz 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 Uterusmyome häufiger diagnostiziert werden.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 18 in Verbindung mit Tabelle 19.

In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5.2). Dadurch werden die Patientinnen der Zielpopulation in die folgenden Teilpopulationen unterteilt:

- Patientinnen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist
- Patientinnen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine symptomorientierte Behandlung (mit Gestagenen oder Ulipristalacetat) oder eine invasive Behandlungsoption patientenindividuell am besten geeignet ist

Zu Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter der Auswahl von:

- abwartendem Vorgehen,
- einer symptomorientierten Behandlung:
 - Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und / oder starken Regelblutung [Menorrhagie, Hypermenorrhö] ausreichend ist)
 - Ulipristalacetat (für Patientinnen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und / oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind) oder
- invasive Behandlungsoptionen

festgelegt.

Der pU legt für die Therapieoption der Gestagene die Kosten für die Wirkstoffe Chlormadinon und Levonorgestrel (als Intrauterinpessar) zugrunde. Für die invasiven Behandlungsoptionen liefert er Kosten für die Myomembolisation, die Myomenukleation (Myomektomie) sowie die Hysterektomie.

Der pU gibt zusätzlich die Kosten für GnRH-Agonisten wie Triptorelin, Leuprorelin oder Goserelin an. Er argumentiert, dass diese zur Volumenreduktion eines Myoms in Vorbereitung auf einen invasiven Eingriff eingesetzt werden. Diese Kosten werden nicht kommentiert, da

diese nicht regelhaft angewendet werden und auch nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

Der pU gibt an, dass die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum abwartenden Vorgehen, sowie für Levonorgestrel (als Intrauterinpessar) und Ulipristalacetat patientenindividuell unterschiedlich ist. Er gibt an, dass ihr Behandlungsmodus, ihre Behandlungsdauer, ihr Verbrauch, ihre Kosten, für sie zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und somit ihre Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist für das abwartende Vorgehen und Ulipristalacetat plausibel. Für Levonorgestrel (als Intrauterinpessar) ist dies nicht nachvollziehbar. Das vom pU zugrunde gelegte Pessar ist nach Verabreichung 6 Jahre wirksam, daher könnten hier Kosten für die einmalige Behandlung ausgewiesen werden. Insgesamt entfällt eine weitere Kommentierung zum abwartenden Vorgehen sowie zu Levonorgestrel (als Intrauterinpessar) und Ulipristalacetat in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.

3.2.1 Behandlungsdauer

Da in den Fachinformationen von Relugolix/E2/NETA [3] und Chlormadinon [26] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird für diese Therapien in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Chlormadinon wird laut Fachinformation vom 16. bis 25. Zyklustag verabreicht. In Anlehnung an eine Studie von Marino et al. (2004) [40] zu Uterusmyomen legt der pU für seine Berechnungen eine durchschnittliche Zykluslänge von 28 Tagen zugrunde. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Bei den invasiven Behandlungsoptionen geht der pU von einem einmaligen Eingriff aus, obwohl er angibt, dass eine Myomektomie und eine Myomembolisation häufiger pro Patientin angewendet werden können. Dies ist ebenfalls nachvollziehbar.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Relugolix/E2/NETA und Chlormadinon entsprechen den Fachinformationen [3,26].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Relugolix/E2/NETA geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2021, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten von Chlormadinon geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2021 wieder.

Zur Kostenbestimmung der invasiven Behandlungsoptionen werden vom pU zunächst die relevanten OPS-Codes, sowie ICD-10-Codes identifiziert, um anschließend die Fallpauschalen gemäß der Diagnosis-related-Groups (DRG) zu bestimmen. Der pU verwendet zur Abbildung

der relevanten OPS-Codes diejenigen Codes, die vom G-BA im Rahmen der Bewertung der ultraschallgesteuerten fokussierten Applikation hoch-intensiven Ultraschalls zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus aus dem Jahr 2017 für die Hysterektomie, Myomektomie und Embolisierung identifiziert wurden [41]:

- Myomembolisation: 8-836.kh in Verbindung mit einem Zusatzkode aus 8-83b.1 ff. sowie ggf. Zusatzkode 8-83b.k
- Myomektomie: 5-681.9; auf der 6. Stelle mit den Ziffern 90 bis 96 zu codieren
- Hysterektomie: 5-683; auf der 6. Stelle mit den Ziffern 0 bis 3 zu codieren

Wie bereits in Abschnitt 3.1.3 aufgeführt, legt der pU für die Gruppierung der DRGs den ICD-Code D25.- zur Codierung der Indikation Uterusmyom zugrunde. Mit der Onlineversion des DRG-Groupers nutzt der pU die DRG-ResearchGroup und ermittelt mithilfe der oben genannten Daten die German-DRGs (G-DRG). Schließlich legt er den Bundesbasisfallwert für 2021 von 3747,98 € und den Pflegeentgeltwert gemäß § 15 Abs. 2a KHEntgG von 163,09 € zugrunde.

Basierend auf diesen Angaben ermittelt der pU folgende DRGs:

Myomembolisation

- N06Z (Komplexe rekonstruktive Eingriffe an den weiblichen Geschlechtsorganen oder bestimmte Embolisation an viszeralen und anderen abdominalen Gefäßen außer bei bösartiger Neubildung)

Der pU weist für die Myomembolisation unter Berücksichtigung einer Grenzverweildauer von 2 bis 8 Tagen Kosten in Höhe von 4265,58 € bis 5042,54 € aus.

Myomektomie

- N23Z (Andere rekonstruktive Eingriffe an den weiblichen Geschlechtsorganen oder andere Myomenukleation) und
- N25Z (Andere Eingriffe an Uterus und Adnexen oder bestimmten Hernien außer bei bösartiger Neubildung, ohne komplexe Diagnose oder andere kleine Eingriffe an den weiblichen Geschlechtsorganen).

Der pU weist unter Berücksichtigung der entsprechenden Grenzverweildauer Kosten in Höhe von 4279,72 € bis 4863,45 € (2 bis 6 Tage für N23Z) und 3071,26 € bis 3546,00 € (2 bis 5 Tage für N25Z) aus. Für die Myomektomie ergeben sich somit laut pU Kosten von 3071,26 € bis 4863,45 €.

Hysterektomie

- N21A (Hysterektomie außer bei bösartiger Neubildung, ohne äuß. schw. oder schw. CC, ohne komplexen Eingriff, ohne Beckenbodenplastik oder subtotale und andere

Hysterektomie bei bösartiger Neubildung oder komplexe Myomenukulation, mit aufwendigem Eingriff) und

- N07A (Andere Eingriffe an Uterus und Adnexen oder bestimmten Hernien außer bei bösartiger Neubildung, mit komplexer Diagnose oder bestimmte Eingriffe am Uterus oder kleine rekonstruktive Eingriffe an den weiblichen Geschlechtsorganen, mit bestimmtem Eingriff) und
- N07B (Andere Eingriffe an Uterus und Adnexen oder bestimmten Hernien außer bei bösartiger Neubildung, mit komplexer Diagnose oder bestimmte Eingriffe am Uterus oder kleine rekonstruktive Eingriffe an den weiblichen Geschlechtsorganen, ohne bestimmten Eingriff)

Der pU weist unter Berücksichtigung der entsprechenden Grenzverweildauer Kosten in Höhe von 4720,49 € bis 5512,91 € (2 bis 8 Tage für N21A), 3511,57 € bis 4073,19 € (2 bis 6 Tage für N07A) und 2747,71 € bis 3385,96 € (2 bis 7 Tage für N07B) aus. Für die Hysterektomie ergeben sich somit laut pU Kosten von 2747,71 € bis 5512,91 €.

Die Auswahl der entsprechenden DRGs für die invasiven Behandlungsoptionen sowie die entsprechenden Kostenangaben sind für die Myomembolisation und die Myomektomie nachvollziehbar. Für die Bestimmung der Kosten für die Hysterektomie ist die Auswahl der DRG N07B nicht nachvollziehbar. Somit können die Kosten der Untergrenze bei der Hysterektomie unterschätzt sein.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen von Relugolix/E2/NETA [3] und Chlormadinon [26] keine zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Relugolix/E2/NETA Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 1288,45 €. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für Chlormadinon sind plausibel.

Der pU gibt an, dass die Jahrestherapiekosten für das abwartende Vorgehen, Levonorgestrel (als Intrauterinpessar) sowie für Ulipristalacetat patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist für das abwartende Vorgehen und Ulipristalacetat plausibel. Für Levonorgestrel (als Intrauterinpessar) ist dies nicht nachvollziehbar. Das vom pU zugrunde gelegte Pessar ist nach Verabreichung 6 Jahre wirksam [42], daher könnten hier Kosten für die einmalige Behandlung ausgewiesen werden.

Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten für die Myomembolisation sowie für die Myomektomie sind plausibel. Die vom pU bestimmten Jahrestherapiekosten für die Hysterektomie können in der Untergrenze unterschätzt sein, da der Einbezug der DRG N07B

nicht nachvollziehbar ist. Die Angabe zu der Obergrenze hingegen ist für die Hysterektomie plausibel.

3.2.6 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 Ulipristalacetat eingenommen haben oder Patientinnen, die derzeit Gestagene oder off label Therapien nutzen, könnten laut pU zu einer Behandlung mit Relugolix/E2/NETA wechseln.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Relugolix/E2/NETA wird angewendet bei erwachsenen Patientinnen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: Relugolix/E2/NETA – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter ^b mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen | patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ abwartendem Vorgehen ▪ einer symptomorientierten Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (Für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und / oder starken Regelblutung [Menorrhagie, Hypermenorrhö] ausreichend ist) ▫ Ulipristalacetat (für Patientinnen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und / oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind) ▪ invasiven Behandlungsoptionen | Patientinnen, für die ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| | | Patientinnen, für die eine symptomorientierte Behandlung (mit Gestagenen oder Ulipristalacetat) oder eine invasive Behandlungsoption patientenindividuell am besten geeignet ist: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt |
| a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Relugolix/E2/NETA kann aufgrund der empfängnisverhütenden Wirkung nicht bei Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch eingesetzt werden. Nach Absetzen der Behandlung ist die Empfängnisverhütung nicht mehr gegeben [3]. E2: Estradiol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NETA: Norethisteronacetat; pU: pharmazeutischer Unternehmer | | |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der Patientinnen ^a | Kommentar |
|--|---|--------------------------------------|--|
| Relugolix/E2/NETA | erwachsene Patientinnen im gebärfähigen ^b Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen | 20 162–100 844 | <p>Insgesamt ist die vom pU gelieferte Anzahl an Patientinnen in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung bestehender Unsicherheiten für die Untergrenze tendenziell unterschätzt. Dies resultiert hauptsächlich aus folgenden Aspekten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausschluss der Patientinnen unter 30 Jahren ▪ Ausschließliche Berücksichtigung von Patientinnen bei denen eine verordnete Therapie mit der Diagnose verlinkt wurde ▪ Ausschließliche Berücksichtigung von Patientinnen mit einer medikamentösen Therapie <p>Die Obergrenze wird als unsicher eingeschätzt, da</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine ambulant durchgeführten Eingriffe berücksichtigt werden, ▪ durch die Addition von Patientinnen (Schritt 2b und 2c) Doppelzählungen möglich sind und ▪ Patientinnen enthalten sein können, die eine Therapie nicht aufgrund von mäßigen bis schweren Symptomen von Uterusmyome erhalten. <p>Es ist darauf hinzuweisen, dass Relugolix/E2/NETA aufgrund der empfängnisverhütenden Wirkung nicht bei Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch eingesetzt werden kann [3]. Dies wird vom pU in der Herleitung weder thematisiert noch quantifiziert. Dennoch ist abschließend die Anzahl der Patientinnen in der vom pU ausgewiesenen Spanne zu erwarten. Eine präzisere Schätzung ist mit den vorgelegten Daten nicht möglich.</p> |
| | Patientinnen, für die ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist | keine Angabe | Der pU macht bezüglich der Zielpopulation keine Angaben zu Patientenzahlen getrennt nach Patientinnen, für die ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist und für Patientinnen, für die eine symptomorientierte Behandlung (mit Gestagenen oder Ulipristalacetat) oder eine invasive Behandlungsoption patientenindividuell am besten geeignet ist. |

Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der Patientinnen ^a | Kommentar |
|---|--|--------------------------------------|-----------|
| | Patientinnen, für die eine symptomorientierte Behandlung (mit Gestagenen oder Ulipristalacetat) oder eine invasive Behandlungsoption patientenindividuell am besten geeignet ist | keine Angabe | |
| <p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Relugolix/E2/NETA kann aufgrund der empfängnisverhütenden Wirkung nicht bei Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch eingesetzt werden. Nach Absetzen der Behandlung ist die Empfängnisverhütung nicht mehr gegeben [3].</p> <p>E2: Estradiol; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NETA; Norethisteronacetat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | |

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patienten-Gruppe | Arzneimittelkosten in € ^a | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a | Jahrestherapiekosten in € ^a | Kommentar |
|--|---|--------------------------------------|---|--|--|---|
| Relugolix/E2/NETA | erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter ^b zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen | 1288,45 € | 0 | 0 | 1288,45 € | Die Angaben des pU sind plausibel. |
| Abwartendes Vorgehen | | Patientenindividuell unterschiedlich | Patientenindividuell unterschiedlich | 0 | Patientenindividuell unterschiedlich | Die Jahrestherapiekosten des Abwartenden Vorgehens sind patientenindividuell unterschiedlich. |
| Symptomorientierte Behandlung | | | | | | |
| Chlormadinon | | 41,73 €–83,46 € | 0 | 0 | 41,73 €–83,46 € | Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Chlormadinon sind plausibel. |
| Levonorgestrel (als Intrauterinpessar) | | Patientenindividuell unterschiedlich | Patientenindividuell unterschiedlich | 0 | Patientenindividuell unterschiedlich | Die Jahrestherapiekosten von Ulipristalacetat sind patientenindividuell unterschiedlich. Für Levonorgestrel sind die Jahrestherapiekosten nicht patientenindividuell unterschiedlich, da das zugrunde gelegte Pessar nach der Verabreichung 6 Jahre wirksam ist, sodass hier Kosten für die einmalige Behandlung ausgewiesen werden können. |
| Ulipristalacetat | | Patientenindividuell unterschiedlich | Patientenindividuell unterschiedlich | 0 | Patientenindividuell unterschiedlich | |
| Invasive Behandlungsoption | | | | | | |
| Myomembolisation | | 4265,58 €–5042,54 € | 0 | 0 | 4265,58 €–5042,54 € | Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für die Myomembolisation sowie für die Myomektomie sind plausibel. |
| Myomektomie | 3071,26 €–4863,45 € | 0 | 0 | 3071,26 €–4863,45 € | Die vom pU bestimmten Jahrestherapiekosten für die Hysterektomie können in der Untergrenze unterschätzt sein, da der Einbezug der DRG N07B nicht nachvollziehbar ist. Die Obergrenze hingegen ist plausibel. | |
| Hysterektomie | 2747,71 €–5512,91 € | 0 | 0 | 2747,71 €–5512,91 € | | |

Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € ^a | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a | Jahres-therapiekosten in € ^a | Kommentar |
|--|---------------------------------|--------------------------------------|---|--|---|-----------|
| <p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Relugolix/E2/NETA kann aufgrund der empfängnisverhütenden Wirkung nicht bei Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch eingesetzt werden. Nach Absetzen der Behandlung ist die Empfängnisverhütung nicht mehr gegeben [3].</p> <p>DRG: Diagnosis Related Group; E2: Estradiol; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NETA: Norethisteron; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | | | | |

4.5 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

Ryego wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Eine Tablette Ryego 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).

Bei Patientinnen mit Risikofaktoren für Osteoporose oder Knochenschwund wird vor dem Beginn der Behandlung mit Ryego eine Dual X-Ray Absorptiometry (DXA) empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

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.

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

Ryego kann ohne Unterbrechung eingenommen werden. Das Absetzen der Behandlung sollte in Betracht gezogen werden, wenn bei der Patientin die Menopause beginnt, da sich Uterusmyome mit Beginn der Menopause bekanntlich zurückbilden. Nach 1 Jahr Behandlung wird ein DXA-Scan empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

Empfängnisverhütende Eigenschaften

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

Nach Behandlungsbeginn sollten für mindestens 1 Monat nicht hormonelle 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 Dosen

Wird eine Dosis ausgelassen, muss sie schnellstmöglich nachgeholt und anschließend am nächsten Tag die Dosis zum üblichen Zeitpunkt eingenommen werden.

Wenn die Einnahme an 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Tagen versäumt wird, ist für die nächsten 7 Tage der Behandlung eine nicht hormonelle Verhütungsmethode zu verwenden (siehe Abschnitt 4.6 der SmPC).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen

Es gibt im Anwendungsgebiet 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 im Anwendungsgebiet der Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter keinen relevanten Nutzen von Ryeqo bei Kindern unter 18 Jahren.

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

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose können folgende Symptome auftreten:

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

Bei einer Lungenembolie können folgende Symptome auftreten:

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

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

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

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

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

Tabelle 1-14: Risikofaktoren für ATE

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

Symptome einer ATE

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

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

Bei einigen Frauen, die mit Ryego behandelt wurden und bei denen bei Behandlungsbeginn eine normale Knochendichte (bone mineral density, BMD) vorlag, wurde ein Knochenschwund variierenden Grades von > 3 – 8 % berichtet.

Daher wird nach den ersten 52 Behandlungswochen ein DXA-Scan empfohlen, um auszuschließen, dass bei der Patientin ein unerwünschter Grad an BMD-Verlust vorliegt, der den Nutzen der Behandlung mit Ryego überwiegt.

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

Lebertumoren oder Lebererkrankung

Ryego 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 Ryego 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 Ryego 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 Patientinnen müssen darüber informiert werden, dass die Behandlung mit Ryego für gewöhnlich innerhalb der ersten beiden Behandlungsmonate zu einer schwächeren Menstruationsblutung oder zu Amenorrhö führt.

Frauen, die Ryego erhielten, hatten in der Regel eine Amenorrhö (51,6 %) oder zyklische Blutungen (15,4 %), der Rest (31,9 %) zeigte bei der Bewertung in Woche 24 ein unregelmäßiges Blutungsmuster. 70,6 % der Frauen, die Ryego erhielten, hatten in Woche 52 eine Amenorrhö.

Im Falle von persistierenden, übermäßig starken Blutungen müssen die Patientinnen ihren Arzt verständigen.

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

Frauen mit anamnestisch bekannter Depression müssen sorgfältig überwacht werden und sollten Ryeqo absetzen, wenn es erneut zu einer schwerwiegenden Depression kommt. Es liegen begrenzte Daten zum Zusammenhang von Ryeqo oder anderen estradiol- und gestagenhaltigen Präparaten mit erstmalig auftretender Depression oder Exazerbation einer bestehenden Depression vor. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen – auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten – mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

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 Ryego abgesetzt, kann die Anwendung wieder aufgenommen werden, wenn unter antihypertensiver Therapie normotensive Werte erzielt werden können.

Erkrankung der Gallenblase

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

Labortests

Die Anwendung von Estrogenen und Gestagenen kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich der biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, der Plasmaspiegel von (Träger-Proteinen, z. B. des corticosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen, 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 Ryego beruhen auf Bewertungen von Wechselwirkungen der einzelnen Bestandteile.

Mögliche Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Bestandteile von Ryego

Relugolix

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

Die begleitende Anwendung von Ryego mit oralen P-gp-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Relugolix ist ein Substrat von P-gp (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC), und in einer Interaktionsstudie mit Erythromycin, einem P-gp- und moderaten Cytochrom-P450-(CYP-)3A4-Inhibitor, waren die Fläche unter der Kurve (AUC) und die maximale Konzentration (C_{max}) von Relugolix um das 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 Ryego zuerst einzunehmen und der P-gp-Inhibitor mindestens 6 Stunden danach einzunehmen, außerdem sollten die Patientinnen häufiger auf Nebenwirkungen hin überwacht werden.

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

*Die begleitende Anwendung von Ryego mit starken CYP3A4- und/oder P-gp-Induktoren wird nicht empfohlen. In einer klinischen Interaktionsstudie mit Rifampicin, einem starken CYP3A4- und P-gp-Induktor, waren C_{max} und AUC von Relugolix um 23 % bzw. 55 % reduziert. Arzneimittel, die eine starke CYP3A4- und/oder P-gp-Induktion bewirken, wie Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, 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.

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 Ryego 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 Ryego nicht empfohlen.

Mögliche Auswirkungen der Bestandteile von Ryego auf andere Arzneimittel

Relugolix

Relugolix ist ein schwacher Induktor von CYP3A4. Nach begleitender Anwendung mit einer täglichen Dosis Relugolix von 40 mg waren AUC und C_{max} von Midazolam, einem empfindlichen CYP3A4-Substrat, um 18 % bzw. 26 % vermindert. Basierend auf der 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 Ryego 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 klinischen Studien zu Wechselwirkungen mit P-gp-Substraten, wie Dabigatranetexilat oder Fexofenadin durchgeführt. Die begleitende Anwendung von sensitiven P-gp-Substraten wird daher nicht empfohlen.

Estradiol und Norethisteronacetat

Arzneimittel mit Estrogenen und Gestagenen können den Metabolismus bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Dementsprechend können die Plasmakonzentrationen bei Anwendung von Ryego 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

Ryego 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.

Ryego 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 Ryego berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

Stillzeit

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

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

Fertilität

Ryego 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

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hitzewallungen (8,3 %) und Uterusblutungen (4,7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in Tabelle 1-15 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).

Tabelle 1-15: Nebenwirkungen

| | |
|--|--|
| Psychiatrische Erkrankungen | |
| Häufig | Reizbarkeit |
| Gefäßerkrankungen | |
| Häufig | Hitzewallung |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
| Häufig | Dyspepsie |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | |
| Häufig | Alopezie Hyperhidrosis Nächtliche Schweißausbrüche |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | |
| Häufig | Uterusblutung* Mamma-Zyste Libido vermindert |
| Gelegentlich | Uterine Ausstoßung eines Myoms |
| * umfasst Menorrhagie und Metrorrhagie | |

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.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Gedeon Richter. Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. European Medicines Agency. Annex IV Scientific conclusions [online]. 2021 [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/esmya-epar-scientific-conclusions-annex-iv_en.pdf.
5. Gedeon Richter Pharma. Rote-Hand-Brief Esmya 5 mg Tabletten [online]. 2018 [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-esmya-ec.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
6. European Medicines Agency. Suspension of ulipristal acetate for uterine fibroids during ongoing EMA review of liver injury risk [online]. 2020 [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/suspension-ulipristal-acetate-uterine-fibroids-during-ongoing-ema-review-liver-injury-risk_en.pdf.
7. Gedeon Richter. Esmya 5 mg Tabletten [online]. 2021 [Zugriff: 09.09.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. European Commission. Commission implementing decision of 11.1.2021 concerning, in the framework of Article 31 of Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, the marketing authorisation granted by Decision C(2012)1335(final) for “Esmya - Ulipristal Acetate 5mg”, medicinal product for human use; C(2021)214 (final) [online]. 2021 [Zugriff: 05.10.2021]. URL: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h750.htm>.
9. European Medicines Agency. Ulipristal acetate 5mg; CHMP scientific conclusions and PRAC Assessment report of the Review under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data [online]. 2020 [Zugriff: 03.09.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products-article-31-referral-chmp-scientific-conclusions-prac_en.pdf.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat; Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2020-B-330 [unveröffentlicht]. 2021.
11. Murji A, Whitaker L, Chow TL et al. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: CD010770. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010770.pub2>.
12. Ghonim M, Magdy R, Sabbour M et al. A systematic review and meta-analysis of ulipristal acetate for symptomatic uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 146(2): 141-148. <https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12868>.
13. Myovant Sciences. LIBERTY 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids; study MVT-601-3001; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
14. Myovant Sciences. LIBERTY 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids [online]. [Zugriff: 10.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003727-27.
15. Myovant Sciences. LIBERTY 1: Efficacy & Safety Study of Relugolix in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids [online]. 2020 [Zugriff: 10.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03049735>.
16. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN 3rd et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. *N Engl J Med* 2021; 384(7): 630-642. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2008283>.
17. European Medicines Agency. Ryeqo; CHMP assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 31.08.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ryeqo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
18. Myovant Sciences. LIBERTY 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids; study MVT-601-3002; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

19. Myovant Sciences. LIBERTY 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids [online]. [Zugriff: 10.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005113-50.
20. Myovant Sciences. LIBERTY 2: Efficacy & Safety Study of Relugolix in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids [online]. 2020 [Zugriff: 10.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103087>.
21. Myovant Sciences. LIBERTY EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Long-Term Efficacy and Safety Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered With Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03412890>.
22. Wallwiener M. Medikamentöse konservative Therapie des Uterus myomatosus. *Gynakologe* 2019; 52(4): 280-287.
23. Römer T, Doubek K, Foth D et al. Symptomatischer Uterus myomatosus–zielgerichtete medikamentöse Therapie. *Frauenarzt* 2017; 58(6): 497-503.
24. Farris M, Bastianelli C, Rosato E et al. Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options. *Ther Clin Risk Manag* 2019; 15: 157-178. <https://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S147318>.
25. Perez-Lopez FR, Ornat L, Ceausu I et al. EMAS position statement: management of uterine fibroids. *Maturitas* 2014; 79(1): 106-116. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.06.002>.
26. Jenapharm. Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM [online]. 2020 [Zugriff: 13.10.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
27. Jenapharm. Mirena [online]. 2021 [Zugriff: 09.09.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
28. Ameade EPK, Mohammed BS. Menstrual pain assessment: comparing verbal rating scale (VRS) with numerical rating scales (NRS) as pain measurement tools. *International Journal of Women's Health and Wellness* 2016; 2(1).
29. Fraser IS, Critchley HO, Broder M et al. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med* 2011; 29(5): 383-390. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1287662>.
30. Spies JB, Coyne K, Guaou G, Guaou N et al. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2002; 99(2): 290-300. [https://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01702-1](https://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01702-1).

31. Coyne KS, Margolis MK, Bradley LD et al. Further validation of the uterine fibroid symptom and quality-of-life questionnaire. *Value Health* 2012; 15(1): 135-142.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2011.07.007>.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL:
https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
34. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
[https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
35. IQVIA Disease Analyzer. Diagnostik und Therapie des Myoms – Patientenpopulation und Verordnungsmuster [unveröffentlicht]. 2021.
36. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019 [online]. 2019 [Zugriff: 21.10.2021]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2019.pdf>.
37. Statistisches Bundesamt. DRG-Statistik 2019: Patienten mit einer Hauptdiagnose D25.0 und den dazu angefallenen Operationen und Prozeduren. 2021.
38. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes [online]. 2019 [Zugriff: 31.03.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0003&bypass=true&levelindex=0&levelid=1617183875616#abreadcrumb>.
39. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2019 [online]. 2020 [Zugriff: 31.03.2021]. URL:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
40. Marino JL, Eskenazi B, Warner M et al. Uterine leiomyoma and menstrual cycle characteristics in a population-based cohort study. *Hum Reprod* 2004; 19(10): 2350-2355.
<https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deh407>.

41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus [online]. 2017 [Zugriff: 29.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4258/2017-03-16_137h_BVh-16-002_USgHIFU-Leiomyomen-Uterus_TrG.pdf.
42. Gedeon Richter. Levosert 20 Mikrogramm/24 Stunden intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem. 2015.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

| |
|----------------------|
| Suchstrategie |
| relugolix OR TAK-385 |

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

| |
|---------------------------------|
| Suchstrategie |
| relugolix* OR TAK-385 OR TAK385 |

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

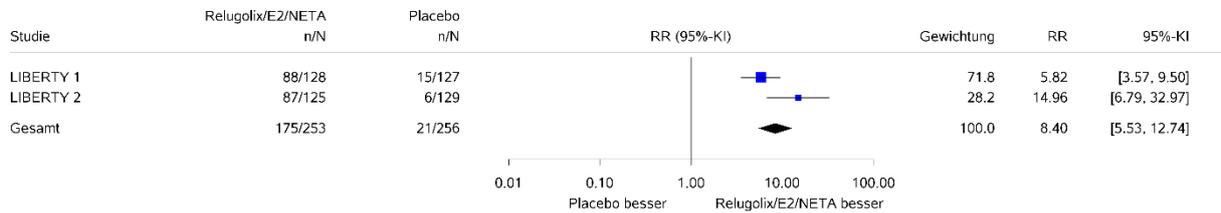
Anbieter: *World Health Organization*

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

| |
|---|
| Suchstrategie |
| relugolix OR TAK-385 OR TAK385 OR TAK 385 |

Anhang B Abbildungen der selbst berechneten Metaanalysen

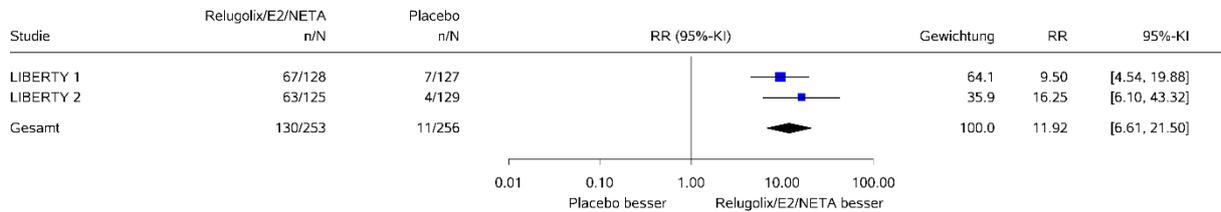
Relugolix/E2/NETA vs. Placebo
 bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens (zu Woche 24)
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=4.21$, $df=1$, $p=0.040$, $I^2=76.2\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=10.00$, $p<0.001$

Abbildung 3: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel und Haenzel), bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens

Relugolix/E2/NETA vs. Placebo
 bestätigte Amenorrhö (zu Woche 24, ergänzend dargestellt)
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=0.75$, $df=1$, $p=0.387$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=8.24$, $p<0.001$

Abbildung 4: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel und Haenzel), bestätigte Amenorrhö (ergänzend dargestellt)

Anhang C Ergänzende Darstellung der Anteile an Respondern im Studienverlauf für die Endpunkte bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens und bestätigte Amenorrhö

Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^a (mehreseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Studie | Relugolix + E2/NETA | | Placebo | |
|---|---------------------|---------------------------------|---------|---------------------------------|
| | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) |
| Morbidität | | | | |
| bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens ^b | | | | |
| Woche 8 | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 37 (28,9) | 127 | 5 (3,9) |
| LIBERTY 2 | 125 | 28 (22,4) | 129 | 2 (1,6) |
| Woche 12 | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 73 (57,0) | 127 | 8 (6,3) |
| LIBERTY 2 | 125 | 67 (53,6) | 129 | 3 (2,3) |
| Woche 16 | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 82 (64,1) | 127 | 8 (6,3) |
| LIBERTY 2 | 125 | 77 (61,6) | 129 | 3 (2,3) |
| Woche 20 | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 85 (66,4) | 127 | 12 (9,4) |
| LIBERTY 2 | 125 | 80 (64,0) | 129 | 4 (3,1) |
| bestätigte Amenorrhö ^c | | | | |
| Woche 8 | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 30 (23,4) | 127 | 0 (0) |
| LIBERTY 2 | 125 | 19 (15,2) | 129 | 1 (0,8) |
| Woche 12 | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 49 (38,3) | 127 | 1 (0,8) |
| LIBERTY 2 | 125 | 44 (35,2) | 129 | 1 (0,8) |
| Woche 16 | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 57 (44,5) | 127 | 2 (1,6) |
| LIBERTY 2 | 125 | 50 (40,0) | 129 | 2 (1,6) |
| Woche 20 | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 62 (48,4) | 127 | 4 (3,1) |
| LIBERTY 2 | 125 | 57 (45,6) | 129 | 2 (1,6) |

Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidity, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^a (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Studie | Relugolix + E2/NETA | | Placebo | |
|---|---------------------|------------------------------------|---------|------------------------------------|
| | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) |
| <p>a. Dies wird mit Einschränkungen als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie) angesehen (siehe Abschnitt 2.3.2, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p> <p>b. MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 %-Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens gemessen anhand der alkalische Hämatin-Methode, das mindestens seit dem vorherigen Auswertungszeitpunkt und bis zum Studienende bestand (vom pU in Modul 4 A als dauerhafte Normalisierung des MBL-Volumens bezeichnet). Ersetzung fehlender Werte gemäß statistischem Analyseplan, keine Angaben dazu in Modul 4 A.</p> <p>c. Amenorrhö, die seit mindestens 1 früheren Auswertungszeitpunkt und bis zum Studienende (Woche 24) bestand (vom pU in Modul 4 A als dauerhafte Amenorrhö bezeichnet). Die Amenorrhö war dabei entweder definiert als „keine Abgabe von Monatshygieneartikel bei 2 aufeinanderfolgenden Visiten aufgrund einer berichteten Amenorrhö“ oder “Keine Abgabe von Monatshygieneartikel aufgrund einer ausbleibenden Regelblutung” oder “Abgabe von Monatshygieneartikeln mit einem MBL-Volumen von weniger als 5 ml”. Ersetzung fehlender Werte gemäß dem statistischen Analyseplan: Annahme eines Nichtansprechens bei fehlender Beobachtung. Keine Angaben dazu in Modul 4 A.</p> <p>E2: Estradiol; MBL: menstrueller Blutverlust; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; NETA: Norethisteronacetat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p> | | | | |

Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

D.1 LIBERTY 1Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^b, LIBERTY 1

| Studie | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
|---|------------------------------------|--------------------|
| | Relugolix + E2/NETA N = 128 | Placebo N = 127 |
| LIBERTY 1 | | |
| Gesamtrate UEs | 79 (61,7) | 84 (66,1) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 23 (18,0) | 18 (14,2) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 11 (8,6) | 10 (7,9) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 17 (13,3) | 29 (22,8) |
| Untersuchungen | 11 (8,6) | 7 (5,5) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | 13 (10,2) | 14 (11,0) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 17 (13,3) | 25 (19,7) |
| Kopfschmerzen | 14 (10,9) | 19 (15,0) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 11 (8,6) | 9 (7,1) |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | 18 (14,1) | 9 (7,1) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 3 (2,3) | 12 (9,4) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 12 (9,4) | 5 (3,9) |
| Gefäßerkrankungen | 21 (16,4) | 11 (8,7) |
| Hitzewallung | 14 (10,9) | 10 (7,9) |
| <p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.</p> <p>b. Dies wird mit Einschränkungen als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie) angesehen (siehe Abschnitt 2.3.2, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p> <p>c. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>E2: Estradiol; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; NETA: Norethisteronacetat; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | |

Tabelle 23: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^b, LIBERTY 1

| Studie | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
|--|------------------------------------|--------------------|
| | Relugolix + E2/NETA N = 128 | Placebo N = 127 |
| LIBERTY 1 | | |
| Gesamtrate SUEs^c | 7 (5,5) | 2 (1,6) |
| <p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen aufgetreten sind. b. Dies wird mit Einschränkungen als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie) angesehen (siehe Abschnitt 2.3.2, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie). c. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>E2: Estradiol; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; NETA: Norethisteronacetat; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> | | |

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^b, LIBERTY 1

| Studie | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
|---|------------------------------------|--------------------|
| | Relugolix + E2/NETA N = 128 | Placebo N = 127 |
| LIBERTY 1 | | |
| Gesamtrate schwere UEs | 7 (5,5) | 11 (8,7) |
| <p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen aufgetreten sind. b. Dies wird mit Einschränkungen als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie) angesehen (siehe Abschnitt 2.3.2, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie). c. Für schwere UEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; E2: Estradiol; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; NETA: Norethisteronacetat; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | |

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^a, LIBERTY 1 (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
|---|------------------------------------|--------------------|
| | Relugolix + E2/NETA N = 128 | Placebo N = 127 |
| SOC^b | | |
| PT^b | | |
| LIBERTY 1 | | |
| Gesamtrate Abbrüche wegen UEs | 7 (5,5) | 5 (3,9) |
| Augenerkrankungen | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Mouches volantes | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 1 (0,8) | 1 (0,8) |
| Erbrechen | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Obstipation | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 2 (1,6) | 1 (0,8) |
| Asthenie | 1 (0,8) | 1 (0,8) |
| Ermüdung | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Untersuchungen | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Alaninaminotransferase erhöht | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | 1 (0,8) | 1 (0,8) |
| Muskelzucken | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Muskuläre Schwäche | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 2 (1,6) | 1 (0,8) |
| Kopfschmerzen | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Paraesthesie | 1 (0,8) | 1 (0,8) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 1 (0,8) | 1 (0,8) |
| Angst | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Reizbarkeit | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Depressive Verstimmung | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Pollakisurie | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | 2 (1,6) | 2 (1,6) |
| Menorrhagie | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Metrorrhagie | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Beckenschmerz | 0 (0) | 1 (0,8) |
| brennendes Gefühl im Vulvovaginalbereich | 0 (0) | 1 (0,8) |
| vulvovaginaler Pruritus | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 0 (0) | 2 (1,6) |
| Alopezie | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Pruritus generalisiert | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Urtikaria | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Gefäßerkrankungen | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Hitzewallung | 1 (0,8) | 0 (0) |

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^a, LIBERTY 1 (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
|--|------------------------------------|--------------------|
| | Relugolix + E2/NETA N = 128 | Placebo N = 127 |
| SOC ^b | | |
| PT ^b | | |
| <p>a. Dies wird mit Einschränkungen als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie) angesehen (siehe Abschnitt 2.3.2, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p> <p>b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>E2: Estradiol; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; NETA: Norethisteronacetat; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | |

D.2 LIBERTY 2Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^b, LIBERTY 2

| Studie | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
|---|------------------------------------|--------------------|
| | Relugolix + E2/NETA N = 126 | Placebo N = 129 |
| LIBERTY 2 | | |
| Gesamtrate UEs | 76 (60,3) | 76 (58,9) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 4 (3,2) | 11 (8,5) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 21 (16,7) | 23 (17,8) |
| Übelkeit | 6 (4,8) | 10 (7,8) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 30 (23,8) | 28 (21,7) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 10 (7,9) | 6 (4,7) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | 13 (10,3) | 14 (10,9) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 12 (9,5) | 25 (19,4) |
| Kopfschmerzen | 11 (8,7) | 15 (11,6) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 10 (7,9) | 1 (0,8) |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | 17 (13,5) | 14 (10,9) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 12 (9,5) | 5 (3,9) |
| Gefäßerkrankungen | 12 (9,5) | 9 (7,0) |
| <p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.</p> <p>b. Dies wird mit Einschränkungen als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie) angesehen (siehe Abschnitt 2.3.2, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p> <p>c. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>E2: Estradiol; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; NETA: Norethisteronacetat; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | |

Tabelle 27: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^b, LIBERTY 2

| Studie | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
|--|------------------------------------|--------------------|
| | Relugolix + E2/NETA N = 126 | Placebo N = 129 |
| LIBERTY 2 | | |
| Gesamtrate SUEs^c | 1 (0,8) | 4 (3,1) |
| <p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen aufgetreten sind. b. Dies wird mit Einschränkungen als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie) angesehen (siehe Abschnitt 2.3.2, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie). c. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>E2: Estradiol; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; NETA: Norethisteronacetat; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> | | |

Tabelle 28: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^b, LIBERTY 2

| Studie | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
|--|------------------------------------|--------------------|
| | Relugolix + E2/NETA N = 126 | Placebo N = 129 |
| LIBERTY 2 | | |
| Gesamtrate schwere UEs^c | 5 (4,0) | 8 (6,2) |
| <p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen aufgetreten sind. b. Dies wird mit Einschränkungen als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie) angesehen (siehe Abschnitt 2.3.2, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie). c. Für schwere UEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; E2: Estradiol; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; NETA: Norethisteronacetat; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | |

Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^a, LIBERTY 2

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
|---|------------------------------------|--------------------|
| | Relugolix + E2/NETA N = 126 | Placebo N = 129 |
| LIBERTY 2 | | |
| Gesamtrate Abbrüche wegen UEs | 3 (2,4) | 6 (4,7) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Anämie | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Gastrointestinale Schmerzen | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Nekrotisierende Fasziiitis | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | 0 (0) | 2 (1,6) |
| Arthralgie | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Muskelspasmen | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Schmerz in einer Extremität | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Stimmungsschwankungen | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | 2 (1,6) | 1 (0,8) |
| Mamma-Zyste | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Menorrhagie | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Vaginaler Ausfluss | 0 (0) | 1 (0,8) |
| <p>a. Dies wird mit Einschränkungen als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie) angesehen (siehe Abschnitt 2.3.2, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p> <p>b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>E2: Estradiol; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; NETA: Norethisteronacetat; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | |

Anhang E Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, ergänzende Darstellung)Tabelle 30: Ergebnisse (Morbidity, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix + E2/NETA vs. Placebo^a (mehrsseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Relugolix + E2/NETA | | Placebo | | Relugolix + E2/NETA vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^b |
|--|------------------------|---------------------------------------|---------|---------------------------------------|--|
| | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
| Morbidity | | | | | |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | | | | | |
| Verbesserung um ≥ 7 Punkte ^c | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 50 (39,1) | 127 | 43 (33,9) | 1,15 [0,83; 1,60]; 0,397 |
| LIBERTY 2 | 125 | 51 (40,8) | 129 | 35 (27,1) | 1,51 [1,05; 2,16]; 0,022 |
| Gesamt ^d | | | | | 1,31 [1,03; 1,66]; 0,028 |
| Verbesserung um ≥ 10 Punkte ^c | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 44 (34,4) | 127 | 38 (29,9) | 1,15 [0,80; 1,64]; 0,451 |
| LIBERTY 2 | 125 | 41 (32,8) | 129 | 29 (22,5) | 1,46 [0,97; 2,21]; 0,069 |
| Gesamt ^d | | | | | 1,28 [0,97; 1,67]; 0,074 |
| a. Dies wird mit Einschränkungen als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie) angesehen (siehe Abschnitt 2.3.2, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie). | | | | | |
| b. RR, KI und p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert. | | | | | |
| c. Zunahme des Scores im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. | | | | | |
| d. aus Metaanalyse | | | | | |
| E2: Estradiol; KI: Konfidenzintervall; MBL: menstrueller Blutverlust; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; NETA: Norethisteronacetat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SAP: statistischer Analyseplan | | | | | |

Anhang F Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|-----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Schweppe, Karl-Werner | ja | nein | ja | ja | nein | nein | ja |

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?