



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (neues  
Anwendungsgebiet: Endometriose, nach medikamentöser  
oder chirurgischer Behandlung)

Vom 16. Mai 2024

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	17
4.	Verfahrensablauf .....	17
5.	Beschluss .....	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	24
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>25</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	25
1.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	25
1.2	Nutzenbewertung .....	25
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>26</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	27
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	31
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	32
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	32
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	34
5.1	Stellungnahme der Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH) .....	34

5.2	Stellungnahme der Prof. Dr. med. Ricardo Felberbaum .....	67
5.3	Stellungnahme der Prof. Dr. Sylvia Mechsner .....	99
5.4	Stellungnahme der Organon Healthcare GmbH .....	104
5.5	Stellungnahme der Theramex Ireland Limited .....	110
5.6	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer .....	122
5.7	Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilität.....	135
5.8	Stellungnahme der BPI-Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. ....	139
5.9	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	147
5.10	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Endometriose e. V. ....	151
D.	Anlagen .....	156
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	156
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	167

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Die Wirkstoffkombination Relugolix/ Estradiol/ Norethisteronacetat (Ryeqo) wurde am 1. September 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 30. Oktober 2023 hat Relugolix/ Estradiol/ Norethisteronacetat die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 23. November 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum zur Wirkstoffkombination Relugolix/ Estradiol/ Norethisteronacetat mit dem neuen Anwendungsgebiet „Ryeqo wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Ryeqo) gemäß Fachinformation**

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.05.2024):**

„siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden; zur symptomatischen Behandlung

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/E2/NETA:**

- patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestraktionen sowie der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von
  - Dienogest
  - GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin)

<sup>1</sup>Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Operativen Maßnahmen

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1.** Explizit zur Behandlung der Endometriose sind neben der zu bewertenden Wirkstoffkombination Relugolix/E2/NETA GnRH-Analoga (Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Nafarelin) und das Gestagen Dienogest zugelassen.

- zu 2.** Als nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen operative Verfahren wie die vollständige oder teilweise Resektion der Endometrioseherde, ablativ Verfahren zur Entfernung der Läsionen, eine Hysterektomie oder eine Ovarialzystektomie in Frage.
- zu 3.** Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor. Entsprechend § 137h SGB V wurde eine Bewertung der Methode „Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung der Endometriose des Uterus“ durchgeführt. Mit Beschluss vom 16. März 2017 wurde festgestellt, dass die Methode kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet.
- zu 4.** Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Endometriose kann mit unterschiedlichen Symptomen einhergehen. Neben Dysmenorrhö, können Patientinnen auch unter Dysurie, Dyschezie, Dyspareunie und/oder weiteren unspezifischen Symptomen wie Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Unterbauchschmerzen leiden. Da das vorliegende Anwendungsgebiet die symptomatische Behandlung der Endometriose umfasst, kommen auch Wirkstoffe infrage, die für die verschiedenen Symptome zugelassen sind und für die keine grundsätzliche Kontraindikation für die Anwendung bei Endometriose besteht (z.B. Schmerzen).

Aus der aggregierten Evidenz geht hervor, dass zur Behandlung von Patientinnen mit symptomatischer Endometriose hormonelle Behandlungen und/oder operative Entfernungen der Endometrioseherde durchgeführt werden. Des Weiteren werden bei anhaltenden Schmerzen Analgetika eingesetzt.

Auch wenn Analgetika zur Behandlung Endometriose-assoziiierter Schmerzen eingesetzt werden, stellen sie aus Sicht des G-BA keinen adäquaten Vergleich zu Relugolix / E2 / NETA dar, da davon ausgegangen wird, dass Patientinnen für die eine alleinige Therapie mit Analgetika patientenindividuell am besten geeignet ist, in der Regel nicht gleichermaßen für eine hormonelle Therapie in Frage kommen. Im Rahmen einer klinischen Studie sollte jedoch eine adäquate Schmerztherapie in beiden Studienarmen möglich sein. Als hormonelle Therapien kommen laut Leitlinienempfehlungen<sup>2,3</sup> Gestagene, kombinierte orale Kontrazeptiva und GnRH-Analoga in Betracht. Zur Behandlung der Endometriose sind nur das Gestagen Dienogest sowie die GnRH-Analoga Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Nafarelin zugelassen. Darüber hinaus ist das Gestagen Chlormadinonacetat (CMA) für die Behandlung der Dysmenorrhö zugelassen. CMA eignet sich jedoch nicht für die zulassungskonforme Behandlung, da es entsprechend den Angaben der Fachinformation zyklisch angewendet werden soll. Das wesentliche Prinzip der

<sup>2</sup> Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). Diagnostik und Therapie der Endometriose; S2k-Leitlinie, Langfassung, Version 4.0 [online]. AWMF-Registernummer: 015-045. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [www.awmf.org](http://www.awmf.org)

<sup>3</sup> European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Endometriosis [online]. Grimbergen (BEL): ESHRE; 2022. [www.eshre.eu](http://www.eshre.eu)

hormonellen Therapie ist jedoch die Induktion einer therapeutischen Amenorrhö, die durch eine kontinuierliche Anwendung erzielt werden soll.

In Leitlinien wird als hormonelle Therapie der Einsatz von Gestagenen vorrangig empfohlen. GnRH-Analoga können zwar auch Endometriose assoziierte Symptome reduzieren, kommen jedoch laut deutscher S2k-Leitlinie aufgrund des Nebenwirkungsprofils, v.a. klimakterische Beschwerden und Verringerung der Knochendichte, nur als hormonelle Zweitlinientherapie nach einer vorangegangenen Gestagentherapie in Betracht. Um die Nebenwirkungen zu verringern, wird eine Add-back Therapie mit geeigneter Östrogen-Gestagen-Kombination empfohlen. Bei einer Add-back-Therapie handelt es sich um eine Off-Label Anwendung. Nur bei Leuprorelin ist in der Fachinformation beschrieben, dass NETA als Add-Back-Therapie eingesetzt werden kann und somit die Therapiedauer von 6 auf bis zu 12 Monate erweitert werden kann. NETA ist jedoch als Monopräparat in Deutschland nicht im Handel.

Neben der hormonellen/medikamentösen Therapie kommen für die Behandlung Endometriose-bedingter Beschwerden operative Maßnahmen in Frage. Die Komplexität und Art der operativen Eingriffe variieren je nach Lage und Ausdehnung der Endometrioseherde. Meist erfolgt eine Resektion/Exzision der Endometrioseläsionen, bei superfiziell peritonealem Befall können zudem ablativ Verfahren eingesetzt werden. Bei abgeschlossenem Kinderwunsch kann alternativ zu den organerhaltenden Verfahren bei Vorliegen einer Adenomyosis eine Hysterektomie durchgeführt werden. Bei der ovariellen Endometriose wird eine komplette Zystektomie der Endometriome empfohlen. Die Entscheidung für oder gegen eine chirurgische Intervention ist patientenindividuell unterschiedlich und u.a. von Vortherapie sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometriose abhängig. Bei rezidivierenden Beschwerden nach einem chirurgischen Eingriff wird in der Regel eine medikamentöse Therapie vor einer erneuten operativen Therapie empfohlen.

In der Gesamtschau wird zur symptomatischen Behandlung von Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Dienogest, GnRH-Analoga und operativer Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat festgelegt. Die Auswahl der patientenindividuell eingesetzten Behandlungsoption soll unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde erfolgen.

Da auf Grundlage der Evidenz keine Über- oder Unterlegenheit eines Wirkstoffs innerhalb der Wirkstoffklasse der GnRH-Analoga ableitbar war, gelten alle zugelassenen Wirkstoffe (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin) als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen für diese Wirkstoffklasse.

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von Fachgesellschaften und klinischen Experten dargelegt, dass operative Eingriffe im vorliegenden Anwendungsgebiet einen wesentlichen Stellenwert haben, auch wenn diese – insbesondere bei einer vorangegangenen operativen Entfernung der Endometrioseherde – nur mit Zurückhaltung durchgeführt werden sollten. Wenn das vorrangig eingesetzte Dienogest nicht vertragen wird oder zu einem unzureichenden Therapieerfolg führt, gäbe es laut den Stellungnehmern abgesehen von dem zu bewertenden Arzneimittel nur eingeschränkt Therapiealternativen zu operativen Eingriffen, da GnRH-Analoga nur zeitlich begrenzt anwendbar seien.

Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern.

Dementsprechend wird für die gesamte Zielpopulation des Anwendungsgebiets d.h. für Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, der möglichen Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von Dienogest, GnRH-Analoga und operativer Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat festgelegt. Eine Aufteilung der Patientengruppen ist nicht mehr notwendig, da davon ausgegangen wird, dass im Rahmen der patientenindividuellen Therapie die Eignung der einzelnen Patientin für Dienogest geprüft wird.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat wie folgt bewertet:

Für Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden (zur symptomatischen Behandlung) ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V legt der pharmazeutische Unternehmer eine Metaanalyse der beiden Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 mit identischem Studiendesign vor. Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde Studien, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit der freien Kombination von Relugolix und Estradiol (E2)/Norethisteronacetat (NETA) mit Placebo über 24 Wochen verglichen wurde.

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

Die Teilnehmerinnen der beiden Studien (Studie SPIRIT 1 n = 638; SPIRIT 2 n = 623) erhielten entweder eine kontinuierliche Behandlung mit Relugolix + E2/NETA oder Placebo oder E2/NETA verzögert nach einer 12-wöchigen Behandlung mit Relugolix. Neben der Studienmedikation war jeweils als Begleitbehandlung im Studienverlauf eine Einnahme von definierten Analgetika (Stufe 1 und 2) als Notfallmedikation erlaubt.

Die Anwendung der kontinuierlichen Behandlung von Relugolix+E2/NETA erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation des fixen Arzneimittels. Da im Rahmen der Zulassung die Bioäquivalenz der Fixkombination und der freien Kombination nachgewiesen wurde, können die Ergebnisse der SPIRIT-Studien mit der freien Kombination für die Nutzenbewertung der Fixkombination herangezogen werden. Die verzögerte Gabe von



E2/NETA entspricht hingegen nicht den Angaben der Zulassung, sodass diese Studienarme nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet sind.

Erhobene Endpunkte waren unter anderem die Reduktion der Dysmenorrhö oder nicht-menstrueller Beckenschmerzen ohne Anstieg des Analgetikaverbrauchs sowie weitere Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen.

In beiden Studien war weder der Einsatz der hormonellen Therapieoptionen Dienogest und/oder GnRH-Analoga noch eine operative Behandlung der Endometriose erlaubt. Die Studien SPIRIT 1 und 2 sind somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen für Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, nicht belegt, da keine geeigneten Daten gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für die Wirkstoffkombination Relugolix/ Estradiol (E2)/ Norethisteronacetat (NETA). Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet „Ryeqo wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, der möglichen Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von Dienogest, GnRH-Analoga und operativer Maßnahmen bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt eine Metaanalyse der beiden randomisierten, doppelblinden Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vor, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit der freien Kombination von Relugolix und Estradiol (E2)/Norethisteronacetat (NETA) mit Placebo bei prämenopausalen Frauen mit mäßigen bis starken Schmerzen von Endometriose über 24 Wochen verglichen wurde.

In beiden Studien war weder der Einsatz der hormonellen Therapieoptionen Dienogest und/oder GnRH-Analoga noch eine operative Behandlung der Endometriose erlaubt. Die Studien SPIRIT 1 und 2 sind somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der Zusatznutzen für Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, ist somit nicht belegt.

#### **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A23-117) zugrunde gelegt. Insgesamt ist jedoch die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patientinnen in der GKV-Zielpopulation aufgrund sowohl unterschätzender als auch überschätzender Faktoren unsicher. Zu den unterschätzenden Faktoren zählt, dass ggf.

nicht alle Patientinnen berücksichtigt wurden, bei denen eine Therapie für die Endometriose verordnet wurde, und die Operationalisierung und Übertragbarkeit des Anteilswerts der vorbehandelten Patientinnen mit symptomatischer Endometriose fragwürdig ist. Zu den überschätzenden Faktoren zählt, dass es zu Doppelzählungen gekommen sein könnte.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ryego (Wirkstoff: Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Mai 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ryego-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ryego-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat muss durch in der Therapie mit Endometriose erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2024).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet können die Endometrioseherde in unterschiedlichen Organen und mit unterschiedlichen Infiltrationsgraden auftreten. Aufgrund der Komplexität und Art der operativen Eingriffe, welche durch die Lage und Ausdehnung der Endometrioseherde variieren, müssen die notwendigen operativen Maßnahmen im Rahmen einer patientenindividuellen Entscheidung getroffen werden. Dabei wird davon ausgegangen, dass ein Teil der operativen Maßnahmen ambulant und ein Teil stationär durchgeführt werden kann.

#### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Anwendungsdauer von Goserelin, Triptorelin und Nafarelin ist laut der jeweiligen Fachinformation auf 6 Monate begrenzt. Für Buserelin ist die Behandlungsdauer auf maximal 9 Monate beschränkt, in der Regel wird von einer Anwendung von 6 Monaten ausgegangen.

Die Anwendung von Leuprorelin beträgt laut Fachinformation höchstens 6 Monate und kann in Kombination mit 5 mg Norethisteronacetat täglich als Add-back-Therapie für 1 Jahr erweitert werden. Da Norethisteronacetat in Deutschland nicht als Monotherapie verfügbar ist, wird die Anwendung von Leuprorelin nur für 6 Monate dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Relugolix/ Estradiol/ Norethisteronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Dienogest</i>				
Dienogest	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	3 x täglich	182 - 274	1	182 - 274
Goserelin	1 x pro 28-Tage-Zyklus	6	1	6
Leuprorelin	1 x alle 28-Tage	6	1	6
	1 x alle 3 Monate	2	1	2
Nafarelin	2 x täglich	182	1	182
Triptorelin	1 x pro 28-Tage-Zyklus	6	1	6
<i>operative Maßnahmen</i>				
patientenindividuell unterschiedlich				

### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Es wurden die in den Fachinformationen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Relugolix/ Estradiol/ Norethisteronacetat	40 mg/ 1 mg/ 0,5 mg	40 mg/ 1 mg/ 0,5 mg	1 x 40 mg/ 1 mg/ 0,5 mg	365	365 x 40 mg/ 1 mg/ 0,5 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Dienogest</i>					
Dienogest	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 x 2 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	0,15 mg	0,9 mg	6 x 0,15 mg	182 - 274	182 x 0,9 mg - 274 x 0,9 mg
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	1 x 3,6 mg	6	6 x 3,6 mg
Leuprorelin	3,75 mg	3,75 mg	1 x 3,75 mg	6	6 x 3,75 mg
	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	2	2 x 11,25 mg
Nafarelin	0,2 mg	0,4 mg	2 x 0,2 mg	182	364 x 0,2 mg
Triptorelin	3,75 mg	3,75 mg	1 x 3,75 mg	6	6 x 3,75 mg
<i>operative Maßnahmen</i>					
patientenindividuell unterschiedlich					

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Relugolix/ Estradiol/ Norethisteronacetat 40 mg/ 1 mg/0,5 mg	84 FTA	283,09 €	2,00 €	15,05 €	266,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dienogest					
Dienogest 2 mg <sup>4</sup>	84 FTA	44,46 €	2,00 €	2,62 €	39,84 €
GnRH-Analoga					
Buserelin 0,15 mg	2 NAS	187,40 €	2,00 €	9,75 €	175,65 €
Goserelin 3,6 mg	3 IMP	632,16 €	2,00 €	34,37 €	595,79 €
Leuprorelin 3,75 mg	3 RET/SUS	501,87 €	2,00 €	27,16 €	472,71 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,78 €	2,00 €	86,93 €	641,85 €
Nafarelin 2 mg	1 NAS	200,44 €	2,00 €	12,14 €	186,30 €
Triptorelin 3,75 mg	1 PII	224,71 €	2,00 €	27,01 €	195,70 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IMP = Implantat; NAS = Nasenspray; PII = Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; RET= Retard-Tablette; SUS = Suspension					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024

**Kosten der operativen Maßnahmen:**

Es wird darauf hingewiesen, dass im ambulanten Bereich abweichende Abrechnungsbedingungen und Entgelte zu berücksichtigen wären.

Berechnungsjahr	DRG	Mittlere Verweildauer [d]	DRG-Bewertungsrelation Hauptabteilung	Bundebasisfallwert	Pflegelerlösbewertungsrelation	Pflegeentgeltwert	Fallpauschalenerlös	Pflegelerlös	Summe Fallpauschalenerlös und Pflegelerlös
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
<i>Operative Maßnahmen</i>									
2024	diverse	–	–	4210,59 €	–		–	–	nicht bezifferbar

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder

<sup>4</sup> Festbetrag

bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum

beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:



### Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden; zur symptomatischen Behandlung

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 23. November 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. November 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Februar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Mai 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. April 2024 29. April 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (neues Anwendungsgebiet: Endometriose, nach medikamentöser oder chirurgischer Behandlung)

Vom 16. Mai 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 2. Mai 2024 (BAnz AT 13.06.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Relugolix/ Estradiol/ Norethisteronacetat gemäß dem Beschluss vom 17. Februar 2022 zuletzt geändert am 24. Mai 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat**

Beschluss vom: 16. Mai 2024

In Kraft getreten am: 16. Mai 2024

BAnz AT 25.06.2024 B4

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. Oktober 2023):**

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

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Mai 2024):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden; zur symptomatischen Behandlung

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestraktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von
  - Dienogest
  - GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin),
  - Operativen Maßnahmen

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>5</sup>**

Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden; zur symptomatischen Behandlung

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

<sup>5</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-117) sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

### 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden; zur symptomatischen Behandlung

ca. 8 200 – 13 900 Patientinnen und Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ryeqo (Wirkstoff: Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Februar 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat muss durch in der Therapie mit Endometriose erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden; zur symptomatischen Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Relugolix/Estradiol/vNorethisteronacetat	1 156,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Dienogest</i>	
Dienogest	173,11 €
<i>GnRH-Analoga</i>	
Buserelin	1 229,55 € - 1 756,50 €
Goserelin	1 191,58 €
Leuprorelin	641,85 € - 945,42 €
Nafarelin	1 304,10 €
Triptorelin	1 174,20 €
<i>Operative Maßnahmen</i>	
Operative Maßnahmen	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### 5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden; zur symptomatischen Behandlung

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Mai 2024 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 25.06.2024 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?1>



## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. November 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Relugolix/ Estradiol/ Norethisteronacetat eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Bewertungsentscheidung

#### **1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **1.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Neues Anwendungsgebiet: Endometriose, nach me



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Neues Anwendungsgebiet: Endometriose, nach medikamentöser oder chirurgischer Behandlung)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat
- **Handelsname:** Ryeqo
- **Therapeutisches Gebiet:** Endometriose (Krankheiten des Urogenitalsystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Gedeon Richter Pharma GmbH Allgemeine

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

#### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

#### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-12-01-D-997)

##### Modul 1

(PDF 550,18 kB)

##### Modul 2

(PDF 293,00 kB)

##### Modul 3B

(PDF 1,77 MB)

##### Modul 4B

(PDF 18,24 MB)

##### Anhang 4-G zu Modul 4B

(PDF 160,78 MB)

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,26 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1019/>

01.03.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Neues Anwendungsgebiet: Endometriose, nach me Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Ryeqo)

Ryeqo wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden und die für eine Behandlung mit Dienogest in Frage kommen; zur symptomatischen Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/E2/NETA:

- Dienogest

b) Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden und die nicht (mehr) für eine Behandlung mit Dienogest in Frage kommen; zur symptomatischen Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/E2/NETA:

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

Stand der Information: Dezember 2023

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2024 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 880,38 kB)

**Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren**

(PDF 185,98 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2024
  - Mündliche Anhörung: 08.04.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 28.03.2024 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V  
Word**

(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 22.03.2024 elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat - 2023-12-01-D-997*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 08.04.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.03.2024 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Neues Anwendungsgebiet: Endometriose, nach me  
**Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.09.2021 (Verfahren abgeschlossen)

**Letzte Änderungen** | als **RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. April 2024 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoffkombination Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)	21.03.2024
Prof. Dr. med. Ricardo Felberbaum; Kliniker; Schwerpunktträger Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin; Chefarzt der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Klinikum Kempten & Immenstadt, Klinikverbund Allgäu gGmbH"	10.03.2024
Prof. Dr. Sylvia Mechsner, Charité University Hospital	18.03.2024
Organon Healthcare GmbH	20.03.2024
Theramex Ireland Limited	21.03.2024
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)	22.03.2024
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilität (DGGEF)	22.03.2024
BPI-Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	22.03.2024
vfa-Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2024
Arbeitsgemeinschaft für Endometriose in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.	22.03.2024

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)						
Fr. Brozek	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Hartmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Mäßen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Stengel	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Prof. Dr. med. Ricardo Felberbaum						
Hr. Prof. Dr. Felberbaum	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Prof. Dr. Sylvia Mechsner,						



Fr. Prof. Dr. Mechsner	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Organon Healthcare GmbH						
Hr. Kruse	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Weißflog	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Theramex Ireland Limited						
Frau Landscheidt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. von Wulffen	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa-Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilität (DGGEF)						
Hr. Prof. Dr. Renner	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Kiesel	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
BPI-Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V						
Hr. Dr. Ahrens	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Datum	21.03.2024
Stellungnahme zu	Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat (Ryeqo®) Vorgangsnummer 2023-12-01-D-997
Stellungnahme von	Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der oral verfügbare Gonadotropin-Releasing-Hormone- (GnRH-)Rezeptorantagonist Relugolix wurde in Kombination mit Estradiol (E2) und Norethisteronacetat (NETA) entwickelt (Relugolix-Kombinationstherapie: 40 mg Relugolix, 1 mg E2 und 0,5 mg NETA). Die erstmalige Zulassung für die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) durch die Europäische Kommission erfolgte am 16.07.2021 zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter [1, 2]. Am 30.10.2023 wurde Ryeqo® nun auch die Zulassung für die symptomatische Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose erteilt [2, 3].</p> <p>Die Gedeon Richter Pharma GmbH (im Folgenden: Gedeon Richter) hat am 23.11.2023 ein Dossier für Ryeqo® in der Indikation Endometriose zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht (Verfahrensnr. 2023-12-01-D-997). Das Verfahren begann am 01.12.2023. Die Dossierbewertung von Ryeqo® erfolgte durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und wurde am 01.03.2024 veröffentlicht (Berichtsnummer Nr. 1732) [4].</p> <p>Endometriose ist eine chronische Erkrankung, die bei den Betroffenen starke Schmerzen verursachen kann und ein langfristiges und kontinuierliches Therapiekonzept erfordert [5, 6]. Eine symptomatische</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endometriose stellt für die Patientinnen eine große Belastung dar, die zu deutlich spürbaren Einschränkungen in allen Lebensbereichen der betroffenen Frauen führen kann [7]. Dabei begleitet diese chronisch-inflammatorische Erkrankung betroffene Frauen meist über ihre gesamte reproduktive Lebensphase [8]. Leitsymptome der Endometriose sind krampfartige, oftmals unerträgliche und langandauernde Regelschmerzen (Dysmenorrhoe), sowie chronische zyklische, aber auch azyklische Unterbauchschmerzen [9]. In der vorliegenden Indikation existiert ein erheblicher medizinischer Bedarf an wirksamen Behandlungsoptionen, die Frauen langfristig von Endometriose-bedingten Schmerzen befreien und die Notwendigkeit von operativen Eingriffen verzögern oder deren Anzahl verringern können. Ryeqo® adressiert diesen hohen medizinischen Bedarf.</p> <p>Die im Dossier dargestellten Studien SPIRIT 1, SPIRIT 2 sowie deren IPD-Meta-Analyse demonstrieren, dass Ryeqo® eine effektive, sehr gut verträgliche, medikamentöse Therapieoption „zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose“ darstellt [2]. Die Behandlung mit Ryeqo® führt zu einer deutlichen Reduktion Endometriose-bedingter Schmerzen, dies zeigt sich in einer spürbaren Linderung blutungsbedingter Schmerzen, nicht-menstrueller Beckenschmerzen und der Dyspareunie. Dies spiegelt sich darüber hinaus auch in einer beträchtlichen Verbesserung der Lebensqualität, gemessen anhand des krankheitsspezifischen Endometriosis-Health-Profile-30-(EHP-30-)Fragebogens, der betroffenen Patientinnen wider.</p> <p><b>Stellungnahme</b></p>	

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In dem hier vorliegenden Dokument möchte Gedeon Richter insbesondere zu den folgenden Aspekten der vom IQWiG durchgeführten Nutzenbewertung von Ryego® in der Indikation Endometriose Stellung nehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenindividuelle Therapie als Standard in der Indikation Endometriose</li> <li>• Rolle der invasiven Eingriffe im Therapiegebiet Endometriose</li> <li>• Dienogest als Erstlinientherapie</li> <li>• Hoher Therapiebedarf bei der chronischen Erkrankung Endometriose</li> <li>• Therapiedauer der Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten</li> <li>• Anzahl an Patientinnen mit Endometriose</li> </ul> <p>Im zweiten Teil dieses Dokuments nimmt Gedeon Richter dann zu weiteren, spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung von Ryego® Stellung.</p>	
<p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in der Indikation Endometriose</b></p> <p><b>Position des G-BA</b></p> <p>Der G-BA hat zur Nutzenbewertung von Relugolix/E2/NETA folgende zVT festgelegt:</p> <p><i>„Symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Dienogest infrage kommt:</i></p>	

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Dienogest</i></p> <p><i>Symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Dienogest nicht (mehr) infrage kommt:</i></p> <p><i>GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin)“</i></p> <p>Zudem konkretisiert der G-BA in der Bestimmung der zVT, dass für Patientinnen mit Endometriose, für die eine Behandlung mit Relugolix/E2/NETA infrage kommt, zum aktuellen Behandlungszeitpunkt invasive Behandlungsoptionen nicht infrage kommen:</p> <p><i>„Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen mit Endometriose, für die eine Behandlung mit Relugolix/E2/NETA infrage kommt, zum aktuellen Behandlungszeitpunkt invasive Behandlungsoptionen nicht infrage kommen.“</i></p> <p><b>Position von Gedeon Richter</b></p> <p>Im Anwendungsgebiet der „symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose“ [2] ist aus Sicht von Gedeon Richter die angezeigte zVT eine <b>patientenindividuelle Therapie</b>. Bei der Behandlung der Endometriose sollten stets patientenindividuelle Faktoren wie das Beschwerdebild, die Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde, Vortherapien sowie die Präferenzen der Patientin berücksichtigt werden, um gemeinsam mit der betroffenen Patientin das bestmögliche therapeutische Vorgehen</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden; zur symptomatischen Behandlung</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/E2/NETA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestraktionen sowie der</li> </ul>

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zu identifizieren [5, 10]. Ein „one size fits all“-Ansatz, insbesondere bei der Therapie der symptomatischen Endometriose bei Patientinnen, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, ist dagegen nicht zielführend.</p> <p>Dabei können im Rahmen der patientenindividuellen Therapie Endometriose-bedingte Symptome, hierzu zählen vor allem sehr starke Unterleibsschmerzen, sowohl durch eine medikamentöse Therapie mit <b>Analgetika</b> oder <b>Hormonen</b> als auch durch <b>operative Eingriffe</b> behandelt werden [5, 10].</p> <p>Dementsprechend ist Gedeon Richter der Auffassung, dass gemäß den in Kapitel 5 § 6 VerfO genannten Kriterien des G-BA zur Bestimmung der zVT der Ausschluss der operativen Verfahren als mögliche Therapieoption im Rahmen der zVT nicht sachgerecht ist.</p> <p>Die nachfolgend dargestellte Bestimmung der zVT erfolgt anhand der in Kapitel 5 § 6 VerfO genannten Kriterien des G-BA.</p> <p><i>1. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet</i></p> <p>Zugelassen zur Behandlung der Endometriose sind das Gestagen Dienogest sowie die GnRH-Rezeptoragonisten Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Nafarelin und Triptorelin [11-16].</p> <p>Eine Zulassung zur Behandlung der Dysmenorrhoe (Menstruationsschmerzen) besitzen das Gestagen Chlormadinon, das Nichtopioid-Analgetikum Paracetamol (in einer Wirkstoffkombination mit Butylscopolamin), sowie das nicht steroidale Antirheumatikum (NSAR) Ibuprofen [17-19].</p> <p>Weiterhin wird davon ausgegangen, dass (unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassung) Arzneimittel, die zur Behandlung von Schmerzen</p>	<p>Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dienogest</li> <li>○ GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin)</li> <li>○ Operativen Maßnahmen</li> </ul> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von Fachgesellschaften und klinischen Experten dargelegt, dass operative Eingriffe im vorliegenden Anwendungsgebiet einen wesentlichen Stellenwert haben, auch wenn diese – insbesondere bei einer vorangegangenen operativen Entfernung der Endometrioseherde – nur mit Zurückhaltung durchgeführt werden sollten. Wenn das vorrangig eingesetzte Dienogest nicht vertragen wird oder zu einem unzureichenden Therapieerfolg führt, gäbe es laut den Stellungnehmern abgesehen von dem zu bewertenden Arzneimittel nur eingeschränkt Therapiealternativen zu operativen Eingriffen, da GnRH-Analoga nur zeitlich begrenzt anwendbar seien.</p> <p>Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern.</p> <p>Dementsprechend wird für die gesamte Zielpopulation des Anwendungsgebiets d.h. für Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt</p>

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gemäß des Stufenschemas (Stufe 1 und Stufe 2) der World Health Organization (WHO) indiziert sind [20], ebenfalls als Arzneimittel im hier vorliegenden Anwendungsgebiet zu werten sind.</p> <p>Es wurden keine Arzneimittel identifiziert, die zur Behandlung spezifischer Symptome wie chronischem Unterbauchschmerz, der Dysurie (Schmerzen bei der Blasenentleerung) oder Dyspareunie (Schmerzen beim Geschlechtsverkehr) zugelassen sind.</p> <p><i>2. Nichtmedikamentöse Behandlungen</i></p> <p>Neben den medikamentösen Behandlungsoptionen stehen verschiedene operative Therapieformen zur Verfügung, die eine wichtige Säule bei der Behandlung von Endometriose-bedingten Symptomen, insbesondere von Schmerzen, darstellen [5]. In Einklang mit der Einschätzung von Gedeon Richter wurden auch in der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2022-B-296 unter Kriterium 2 die invasiven Verfahren, die gemäß G-BA zur operativen Entfernung der Endometrioseherde eingesetzt werden können, benannt [21].</p> <p>Das operative Vorgehen richtet sich dabei nach der Entität der Endometriose [5], die Operationen können teilweise sehr komplex sein. Wenn möglich, sollten Endometrioseherde laparoskopisch, also minimal-invasiv, entfernt werden. Beim Vorliegen von sehr ausgedehnten Befunden können aber auch Operationen mittels Laparotomie, also einer Eröffnung der Bauchhöhle, notwendig sein. Gegebenenfalls kann bei einem ausgeprägten Beschwerdebild auch eine Hysterektomie, also die Entfernung der Gebärmutter und/oder Adnexektomie (ein- oder beidseitige Entfernung des Eileiters und des</p>	<p>wurden, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, der möglichen Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von Dienogest, GnRH-Analoga und operativer Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat festgelegt. Eine Aufteilung der Patientengruppen ist nicht mehr notwendig, da davon ausgegangen wird, dass im Rahmen der patientenindividuellen Therapie die Eignung der einzelnen Patientin für Dienogest geprüft wird.</p> <p>Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung.</p>



Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eierstocks) angezeigt sein, um eine Reduktion der Endometriosebedingten Schmerzen zu erreichen.</p> <p>Darüber hinaus gibt es weitere nichtmedikamentöse Verfahren, die im Rahmen eines HTA-Berichts des IQWiG untersucht und hinsichtlich ihrer Schmerzlinderung bei Endometriose bewertet wurden [22]. Es wurden verschiedene Verfahren wie beispielsweise die Akupunktur oder auch die transkutane elektrische Nervenstimulation bewertet. Allerdings kommt der HTA-Bericht zu dem Schluss, dass bisher noch nicht genügend Evidenz für eine abschließende Bewertung der untersuchten Verfahren vorliegt [22].</p> <p><i>3. Beschlüsse, Bewertungen und Empfehlungen des G-BA zur zVT im Indikationsgebiet</i></p> <p>Gemäß § 137h SGB V wurde eine Bewertung zu folgender Methode durchgeführt: „Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung der Endometriose des Uterus“. Im Rahmen dieses Verfahrens wurde festgestellt, dass diese Methode basierend auf der vorliegenden Evidenz kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet [23].</p> <p>Es liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V vor.</p> <p>Zusammenfassend liegen im hier relevanten Anwendungsgebiet bisher noch keine abgeschlossenen Bewertungen des patientenrelevanten Nutzens von anderen Arzneimitteln oder von nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen vor.</p> <p><i>4. Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse</i></p>	

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unterleibsschmerzen stellen das Hauptsymptom bei Patientinnen mit Endometriose dar [8]. Dabei kann eine Reduktion der Endometriosebedingten Schmerzen sowohl durch eine medikamentöse Therapie mit Analgetika und/oder Hormonen als auch durch einen operativen Eingriff bzw. durch eine Kombination der verschiedenen Behandlungsoptionen erreicht werden [5, 24]. Bei der Behandlung der Endometriose sollte stets eine patientenindividuelle Therapieplanung erfolgen [5]. Es gilt, verschiedene Faktoren wie das Beschwerdebild, die Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde, Vortherapien sowie die Präferenzen der Patientin zu berücksichtigen, um für die betroffene Patientin das bestmögliche therapeutische Vorgehen zu identifizieren [5, 10].</p> <p>So empfiehlt die deutsche S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Endometriose“ eine individuelle Therapieplanung:</p> <p><i>„Hier müssen Beschwerden, Familienplanung und mögliche Organdestruktion berücksichtigt werden, um eine individuelle Therapieplanung erstellen zu können [...]. Die jeweilige Therapieform oder Maßnahme ist nach Abwägung von Nutzen-Risiko und unter Berücksichtigung der Kontraindikation zu wählen.“ [5].</i></p> <p>Auch die Leitlinie des NICE zur Endometriose empfiehlt Gynäkologinnen und Gynäkologen eine Endometriosebehandlung anzubieten, die sich an den Symptomen, Präferenzen und Prioritäten der Patientin orientiert und nicht am Stadium der Endometriose:</p> <p><i>„Offer endometriosis treatment according to woman's symptoms, preferences and priorities, rather than the stage of the endometriosis.“ [25]</i></p>	

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gleichermaßen fasst auch die ESHRE-Leitlinie zusammen, dass bei Patientinnen mit Endometriose-assoziierten Schmerzen die Therapieentscheidung patientenindividuell getroffen werden sollte. Dabei werden innerhalb dieser patientenindividuellen Therapie sowohl Analgetika als auch Hormone und Operationen in der ESHRE-Leitlinie zur Behandlung von Schmerzen bei Endometriose als gleichwertige Behandlungsoptionen benannt. Diese Therapieoptionen können in allen Behandlungslinien patientenindividuell angewandt werden [10].</p> <p>Im Rahmen eines vorherigen G-BA-Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2022-B-206) wurden auch Fachgesellschaften involviert und zur zVT befragt. So wird in der gemeinsamen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Arbeitsgemeinschaft Endometriose (AGEM) der DGGG, der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) der DGGG, der Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPF) und der Deutschen Schmerzgesellschaft ausgeführt, dass die Behandlungsentscheidungen <i>„in Absprache mit der Patientin in Abhängigkeit von den bisherigen Therapien [...], weiteren Beschwerden und der Lebenssituation der Patientin“</i> getroffen werden sollten [21]. Die befragten Fachgesellschaften bestätigen somit die Auffassung von Gedeon Richter, dass die zVT im Anwendungsgebiet der Endometriose eine patientenindividuelle Therapie darstellt.</p> <p>Therapieziel sollte dabei immer sein, die Patientin möglichst langfristig von Endometriose-bedingten Symptomen insbesondere den mit der Erkrankung einhergehenden Schmerzen zu befreien, um so eine spürbare Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Frauen zu erzielen [5].</p>	

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassend ergibt sich somit nach Auffassung von Gedeon Richter die folgende zVT für Ryeqo® im hier vorliegenden Anwendungsgebiet:</p> <p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Beschwerdebildes, der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde, der Vortherapien und der Präferenzen der Patientin unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgetika gemäß WHO-Stufenschema (Stufe 1 und 2)</li> <li>• Hormoneller Therapie mit GnRH-Rezeptoragonisten</li> <li>• Invasiven Behandlungsoptionen</li> </ul>	<p>Auch wenn <b>Analgetika</b> zur Behandlung Endometriose-assoziiierter Schmerzen eingesetzt werden, stellen sie aus Sicht des G-BA keinen adäquaten Vergleich zu Relugolix / E2 / NETA dar, da davon ausgegangen wird, dass Patientinnen für die eine alleinige Therapie mit Analgetika patientenindividuell am besten geeignet ist, in der Regel nicht gleichermaßen für eine hormonelle Therapie in Frage kommen. Im Rahmen einer klinischen Studie sollte jedoch eine adäquate Schmerztherapie in beiden Studienarmen möglich sein.</p>
<p><b>Rolle der invasiven Eingriffe im Therapiegebiet Endometriose</b></p> <p><b>Position des G-BA</b></p> <p>In seiner Festlegung der zVT konkretisiert der G-BA, dass für Patientinnen mit Endometriose, für die eine Behandlung mit Relugolix/E2/NETA infrage kommt, zum aktuellen Behandlungszeitpunkt invasive Behandlungsoptionen nicht infrage kommen.</p> <p><i>„Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen mit Endometriose, für die eine Behandlung mit Relugolix/E2/NETA infrage kommt, zum aktuellen Behandlungszeitpunkt invasive Behandlungsoptionen nicht infrage kommen.“</i></p> <p><b>Position von Gedeon Richter</b></p> <p>Diese Annahme des G-BA ist aus Sicht von Gedeon Richter nicht sachgerecht. So finden sich weder in der Fachinformation von Ryeqo®</p>	<p>Neben der hormonellen/medikamentösen Therapie kommen für die Behandlung Endometriose-bedingter Beschwerden operative Maßnahmen in Frage. Die Komplexität und Art der operativen Eingriffe variieren je nach Lage und Ausdehnung der Endometrioseherde. Meist erfolgt eine Resektion/Exzision der Endometrioseläsionen, bei superfiziellen peritonealem Befall können zudem ablativ Verfahren eingesetzt werden. Bei abgeschlossenem Kinderwunsch kann alternativ zu den organerhaltenden Verfahren bei Vorliegen einer Adenomyosis eine Hysterektomie durchgeführt werden. Bei der ovariellen Endometriose wird eine komplette Zystektomie der Endometriome empfohlen. Die Entscheidung für oder gegen eine chirurgische Intervention ist patientenindividuell unterschiedlich und u.a. von Vortherapie sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometriose abhängig. Bei rezidivierenden Beschwerden nach einem chirurgischen Eingriff wird in der Regel eine medikamentöse Therapie vor einer erneuten operativen Therapie empfohlen.</p>

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>noch in der Fachliteratur Hinweise, die eine solche Einschränkung begründen würden [2].</p> <p>Vielmehr stellen operative Eingriffe einen entscheidenden Baustein in der Behandlung von Endometriose-bedingten Schmerzen dar. Im Rahmen einer individuellen Therapieentscheidung werden auch immer invasive Behandlungsoptionen genannt. So empfiehlt die ESHRE-Leitlinie: <i>„It is recommended to offer surgery as one of the options to reduce endometriosis-associated pain“</i> [10].</p> <p>Weiterhin können gemäß ESHRE-Leitlinie operative Therapieoptionen im Falle eines Rezidivs eingesetzt werden [10]: <i>„[...] surgery can be offered to treat recurring pain symptoms in women with endometriosis“</i>.</p> <p>Auch die gemeinsame Stellungnahme der DGGG, der AGEM der DGGG, der AGE der DGG, der DGPFPG und der Deutschen Schmerzgesellschaft im Rahmen der G-BA-Beratungsanforderung (Vorgangsnummer 2022-B-206) empfehlen die Abklärung einer Operationsindikation, falls kombinierte orale Kontrazeptiva und Gestagene zu keiner ausreichenden Beschwerdelinderung führen [21].</p> <p>Welche Therapie am besten geeignet ist, entscheidet die Patientin in Zusammenarbeit mit ihrer Gynäkologin oder ihrem Gynäkologen [26]. Zur Identifikation der individuell am besten geeigneten Therapie können Patientinnen auch die Entscheidungshilfe des IQWiG, die als Behandlungsoptionen sowohl medikamentöse Therapien (Analgetika, Hormone) als auch operative Verfahren nennt, heranziehen [26]. Hierbei wird keine Behandlungsoption präferiert dargestellt, vielmehr werden verschiedene Aspekte (wie beispielsweise Belastung durch die Beschwerden, Vortherapien, Lokalisation der Herde, Alter der</p>	<p>In der Gesamtschau wird zur symptomatischen Behandlung von Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Dienogest, GnRH-Analoga und operativer Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat festgelegt. Die Auswahl der patientenindividuell eingesetzten Behandlungsoption soll unter Berücksichtigung der Vortherapie der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde erfolgen.</p>

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientinnen, Kinderwunsch, weitere Erkrankungen) angeführt, die in die Therapieentscheidung einfließen. Während eine Entfernung der Gebärmutter nur für Patientinnen ohne Kinderwunsch indiziert ist, ist die operative Entfernung von Endometriose-Herden laut Entscheidungshilfe für die meisten Frauen mit Endometriose geeignet [26].</p> <p>Die Relevanz der operativen Verfahren zur Behandlung Endometriose-bedingter Schmerzen nach Versagen einer Erstlinientherapie wurde vom G-BA auch im Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2022-B-296 bestätigt [21]. Dennoch wurden die invasiven Verfahren nicht als mögliche Therapieoption im Rahmen der zVT durch den G-BA benannt [21]. Der G-BA führt in seiner Niederschrift aus, <i>„dass operative Verfahren durchaus eine mögliche Option im Anwendungsgebiet darstellen, jedoch die hier diskutierte medikamentöse Option [Relugolix/E2/NETA] einen anderen Therapieansatz darstellt. Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird ebenso wie im Rahmen einer klinischen Vergleichsstudie die (Studien-)Population so gewählt, dass die eingeschlossenen Patientinnen für eine medikamentöse Therapie in Frage kommen. Dementsprechend wird der Vergleich gegenüber einer anderen medikamentösen Therapie als sachgerecht erachtet.“</i> [21].</p> <p>Dagegen vertritt Gedeon Richter die Meinung, dass die Einschränkung möglicher Therapieoptionen im Rahmen der zVT auf medikamentöse Therapien im hier vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt ist. Unter Berücksichtigung der in Kapitel 5 § 6 VerfO genannten Kriterien zur Bestimmung der zVT kann der Ausschluss der invasiven Verfahren nicht nachvollzogen werden, vielmehr wurden in der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2022-B-296) unter Kriterium 2</p>	

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die invasiven Verfahren zur operativen Entfernung der Endometrioseherde explizit aufgeführt [21]. Weiter wird in der Niederschrift darauf hingewiesen, dass „<i>die Entscheidung für oder gegen eine chirurgische Intervention patientenindividuell unterschiedlich [ist] und u. a. von Vortherapie sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometriose abhängig [ist]</i>“ [21]. Basierend auf einer medizinischen Betrachtung ist darüber hinaus nicht nachzuvollziehen, warum hier die generelle Annahme getroffen wurde, dass Patientinnen, die für Ryego® infrage kommen, grundsätzlich nicht für ein invasives Verfahren in Betracht kommen. Die Abwägung, ob eine Patientin für eine medikamentöse Therapie oder für ein invasives Verfahren infrage kommt, muss patientenindividuell erfolgen. Eine Verallgemeinerung ist an dieser Stelle nach Auffassung von Gedeon Richter medizinisch und zulassungsrechtlich nicht zu begründen.</p> <p>Die invasiven Verfahren wurden auch in der frühen Nutzenbewertung zur Relugolix-Kombinationstherapie (D-721) im Anwendungsgebiet „<i>Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen</i>“ [1] im Rahmen der möglichen Therapieoptionen der zVT berücksichtigt und wären daher heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse (bzw. in diesem Fall sogar des gleichen Arzneimittels) gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten. Dementsprechend wurde im Verfahren D-721 auch nicht angeführt, dass ausschließlich der Vergleich „<i>gegenüber einer anderen medikamentösen Therapie als sachgerecht erachtet</i>“ [21] wird.</p> <p>Die Bedeutung der operativen Verfahren bei der symptomatischen Behandlung von Patientinnen mit Endometriose wird auch durch die DRG-Statistik 2021 (siehe Modul 3B, Tabelle 3-1 [27]) zu den durchgeführten Prozeduren an Patientinnen mit der Hauptdiagnose</p>	

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endometriose (ICD-10 Code N80) illustriert: Betrachtet man die drei häufigsten OPS-Codes, die bei Patientinnen mit Endometriose angegeben wurden, so ergibt sich, dass im Jahr 2021 27.806 Eingriffe bei Patientinnen (im Alter von 15 bis unter 50 Jahren) mit der Hauptdiagnose Endometriose durchgeführt wurden [28]. Invasive Behandlungsoptionen werden demnach regelhaft bei Patientinnen mit Endometriose durchgeführt und stellen eine wichtige Therapieoption in Deutschland dar. Je nach Beschwerdebild der Patientinnen werden im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs sichtbare Endometrioseherde entfernt, Adhäsionen, also Verwachsungen oder Verklebungen des Gewebes, gelöst und gegebenenfalls Zysten ausgeschält. Bezüglich der Schmerzfreiheit können nach vollständiger chirurgischer Entfernung der Endometrioseherde längerfristige, weitestgehend beschwerdefreie Intervalle für die Patientinnen erzielt werden [29].</p> <p>Zusammenfassend stellen die invasiven Verfahren somit eine wichtige Komponente bei der Behandlung der Endometriose im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar.</p>	
<p><b>Dienogest als Erstlinientherapie</b></p> <p><b>Position des G-BA</b></p> <p>Der G-BA hat für die symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, Dienogest als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, und zwar für die Teilpopulation von Patientinnen, „<i>die für eine Behandlung mit Dienogest infrage kommen</i>“ (Patientenpopulation A) [4].</p> <p><b>Position von Gedeon Richter</b></p>	



Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vom G-BA definierte Patientenpopulation A entspricht nicht der Zielpopulation von Ryeqo®, da Ryeqo® gemäß Zulassung erst nach Versagen einer Erstlinientherapie zur symptomatischen Behandlung der Endometriose indiziert ist. Die S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Endometriose“ empfiehlt für die Behandlung der Endometriose in der Erstlinie zunächst ein geeignetes Gestagen einzusetzen: <i>„In der symptomatischen medikamentösen Therapie der Endometriose sollte als <b>Erstliniensubstanz</b> ein geeignetes <b>Gestagen</b> (z. B. <b>Dienogest</b>) eingesetzt werden“</i> [5]. Derzeit stellt Dienogest das einzige in Deutschland zur Therapie der Endometriose zugelassene Gestagen dar. Da Ryeqo® gemäß Label aber erst nach <b>Versagen einer Erstlinientherapie</b> indiziert ist [2], kommt Dienogest nicht als zVT im hier vorliegenden Anwendungsgebiet infrage. Vielmehr ist davon auszugehen, dass alle Patientinnen mit Endometriose entsprechend den Vorgaben der S2k-Leitlinie zunächst mit Dienogest behandelt werden und folglich erst nach Therapieversagen bzw. nicht ausreichendem Ansprechen auf die Behandlung mit Dienogest für eine Behandlung mit Ryeqo® infrage kommen.</p> <p>Insgesamt entspricht Patientenpopulation A nicht der Zielpopulation von Ryeqo® und Dienogest kommt nicht als zVT im hier vorliegenden Anwendungsgebiet infrage.</p>	<p>Eine Aufteilung der Patientengruppe wurde im Rahmen der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgenommen. Es wird davon ausgegangen, dass im Rahmen der patientenindividuellen Therapie die Eignung der einzelnen Patientin für Dienogest geprüft wird.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös <b>oder</b> chirurgisch behandelt wurden; zur symptomatischen Behandlung</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/E2/NETA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestraktionen sowie der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dienogest</li> <li>○ GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin)</li> <li>○ Operativen Maßnahmen</li> </ul> </li> </ul> <p>Aus der aggregierten Evidenz geht hervor, dass zur Behandlung von Patientinnen mit symptomatischer Endometriose hormonelle Behandlungen und/oder operative Entfernungen der</p>

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endometrioseherde durchgeführt werden. Des Weiteren werden bei anhaltenden Schmerzen Analgetika eingesetzt.</p> <p>In Leitlinien wird als hormonelle Therapie der Einsatz <u>von Gestagenen vorrangig</u> empfohlen.</p> <p>Bei rezidivierenden Beschwerden <u>nach einem chirurgischen Eingriff</u> wird in der Regel eine medikamentöse Therapie vor einer erneuten operativen Therapie empfohlen.</p>
<p><b>Hoher und kontinuierlicher Therapiebedarf in der Indikation Endometriose</b></p> <p>Endometriose ist eine chronische Erkrankung, die ein langfristiges und kontinuierliches Therapiekonzept erfordert [5, 6]. Da keine präventiven oder kurativen Therapieoptionen bestehen, ist das primäre Ziel der Behandlung laut gemeinsamer S2k-Leitlinie der DGGG, der österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) und der schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) „eine möglichst lange Beschwerdefreiheit, eine Reduktion von funktionellen Beschwerden, eine Vermeidung von Organdestruktionen und eine Abstimmung auf die aktuelle Lebenssituation und Bedürfnisse der Patientin“ [5].</p> <p>Als medikamentöse, für die Behandlung der Endometriose in Deutschland zugelassene Therapien stehen bisher nur das Gestagen Dienogest, welches als Erstlinientherapie eingesetzt wird [5, 6], sowie die GnRH-Rezeptoragonisten zur Verfügung. Ein relevanter Anteil der Patientinnen erreicht mit den bisherigen Optionen keine ausreichende Schmerzfreiheit bzw. bricht aufgrund von Nebenwirkungen die</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie frühzeitig ab [30, 31]. So treten bei circa 5 % der Patientinnen depressive Verstimmungen unter Dienogest auf [32]. Außerdem profitiert circa ein Drittel der Patientinnen mit Endometriose-bedingten Schmerzen aufgrund einer Gestagenresistenz nicht von einer reinen Gestagenbehandlung [30, 33]. Im Rahmen der VIPOS (Visanne Post-approval Observational Study), in der Verordnungsmuster von Endometriose-Medikamenten in Europa untersucht wurden, berichteten 13,5 % der Patientinnen von einem Abbruch der Behandlung mit Dienogest aufgrund von Nebenwirkungen [34].</p> <p>Als Zweitlinientherapie werden im Rahmen einer hormonellen Behandlung gemäß S2k-Leitlinie GnRH-Rezeptoragonisten als einzige zugelassene hormonelle Therapieoption im Anwendungsgebiet empfohlen [5, 10]. Die Anwendung von GnRH-Rezeptoragonisten zur symptomatischen Behandlung der Endometriose ist vor allem für Patientinnen sinnvoll, die durch die Behandlung mit Gestagenen wie Dienogest keine ausreichende Linderung ihrer Beschwerden erreichen konnten [5, 35]. GnRH-Rezeptoragonisten führen dabei zu einer Linderung Endometriose-bedingter Schmerzen [5]. Die Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten sollte aufgrund des Nebenwirkungsprofils (klimakterische Beschwerden, Risiko eines Verlusts der Knochendichte), sofern keine gleichzeitige Add-Back-Therapie durchgeführt wird, auf einen Zeitraum von sechs Monaten beschränkt werden. Wird eine geeigneten Add-Back-Therapie ergänzend angewandt, kann die Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten im Einklang mit der S2k-Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG aber auf eine Dauer von 12 Monaten erhöht werden [5]. Aufgrund dieser Beschränkung der Therapiedauer auf 12 Monate stellen GnRH-Rezeptoragonisten keine langfristige Behandlungsoption für Patientinnen mit Endometriose,</p>	

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer Erkrankung mit chronischem Charakter, dar. Weiterhin treten nach dem Absetzen der Behandlung bei ca. 20 % der Patientinnen Rezidive in den folgenden 2 Jahren nach Behandlungsende auf [36, 37].</p> <p>Die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Ryego® konnte in der Verlängerungsstudie SPIRIT EXTENSION bestätigt werden [38]. Patientinnen der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2, die die 24-wöchige doppelblinde RCT abgeschlossen hatten, konnten in die einarmige Verlängerungsstudie bis Woche 104 eingeschlossen werden, in der alle Patientinnen Ryego® erhielten. Die Responderanalysen zu blutungsbedingten Schmerzen sowie nicht-menstruellen Beckenschmerzen bestätigten, dass auch nach 104 Wochen ein hoher Anteil der Patientinnen von einer Symptomlinderung profitiert: Sowohl nach 52 Wochen als auch nach 104 Wochen lag der Anteil an Respondern für blutungsbedingte Schmerzen bei 84,8 %; der Anteil an Respondern für nicht-menstruellen Beckenschmerzen lag nach 52 Wochen bei 73,6 % und nach 104 Wochen bei 75,8 % [38]. Der mittlere <i>Numerical Rating Scale</i> (NRS)-Score für blutungsbedingte Schmerzen sank bei Patientinnen, die mit Ryego® behandelt wurden, von 7,4 zu Baseline (starke Schmerzen) auf 1,2 zu Woche 52 und war auch in Woche 104 weiterhin bei 1,2 (leichte Schmerzen) (Abbildung 1).</p>	

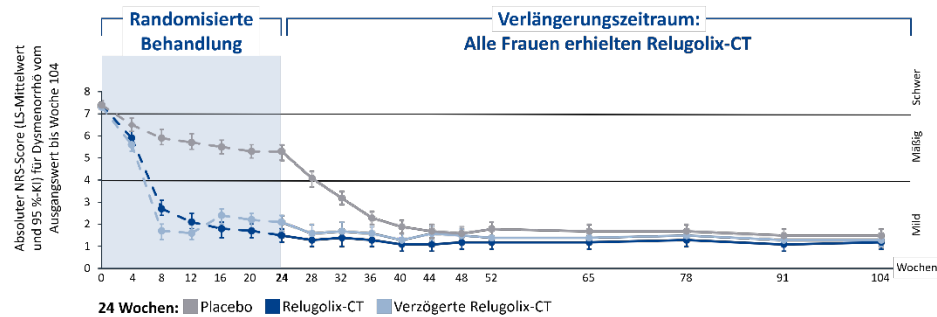
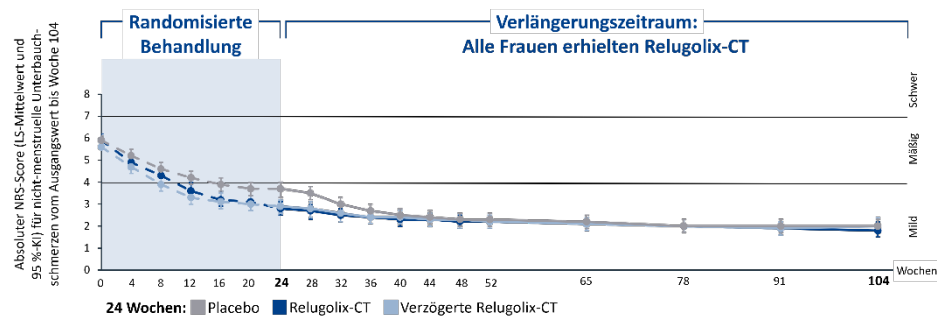


Abbildung 1: Die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix-CT) führt zu einer schnellen und anhaltenden Verbesserung der Dysmenorrhoe über 104 Wochen. (Verzögerte Relugolix-CT: Die Dosierung in diesem Studienarm entspricht innerhalb der ersten 12 Wochen der randomisierten Behandlungsphase nicht den Angaben in der SmPC (Relugolix-Monotherapie ohne E2 und NETA), daher wurden die Ergebnisse dieses Studienarms nicht im Dossier dargestellt)

Insgesamt konnte der NRS-Score damit um 84 % reduziert werden. Ähnliches zeigte sich für nicht-menstruelle Beckenschmerzen (Abbildung 2): der mittlere NRS-Score sank unter der Behandlung mit Ryeqo® von 5,9 (mäßige Schmerzen) zu Baseline auf 2,2 in Woche 52 (leichte Schmerzen; 63,5 % Reduktion gegenüber Baseline) und auf 1,8 in Woche 104 (leichte Schmerzen; 68,9% Reduktion gegenüber Baseline) [38].



Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abbildung 2: Die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix-CT) führt zu einer schnellen und anhaltenden Verbesserung der nicht-menstruellen Beckenschmerzen über 104 Wochen. Verzögerte Relugolix-CT: Die Dosierung in diesem Studienarm entspricht innerhalb der ersten 12 Wochen der randomisierten Behandlungsphase nicht den Angaben in der SmPC (Relugolix-Monotherapie ohne E2 und NETA), daher wurden die Ergebnisse dieses Studienarms nicht im Dossier dargestellt.</p> <p>Nach 104 Wochen der Behandlung mit Ryeqo® gaben 95,3 % der Patientinnen an, leichte bis keine blutungsbedingten Schmerzen zu haben (NRS ≤ 1) und 70,5 % leichte bis keine nicht-menstruellen Beckenschmerzen (NRS ≤ 1). Außerdem führte die Behandlung mit Ryeqo® zu einer deutlichen Reduktion des Analgetikabedarfs. Während zu Baseline 7,2 % der Patientinnen keine Schmerzmittel und 60,6 % der Patientinnen keine Opioide einnahmen, erhöhte sich dieser Anteil nach 104 Wochen der Behandlung mit Ryeqo® auf 75,1 % der Patientinnen ohne Schmerzmittel und 91,0 % der Patientinnen ohne Opioide [38].</p> <p>Das günstige Sicherheitsprofil von Ryeqo®, welches bereits in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 festgestellt wurde, wurde im Rahmen der Verlängerungsstudie auch über eine Behandlung von 104 Wochen bestätigt.</p> <p>Ryeqo® bietet somit eine langfristige und sichere Therapieoption für Patientinnen mit Endometriose ohne Beschränkung der Anwendungsdauer und stellt angesichts des chronischen Charakters der Erkrankung eine bedeutsame neue Therapie für Patientinnen im Anwendungsgebiet dar.</p>	
<p><b>Therapiedauer der Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten</b></p> <p><b>Position des IQWiG</b></p>	

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG kritisiert im Rahmen der Kostendarstellung der zVT die angesetzte Behandlungsdauer von einem Jahr für die GnRH-Rezeptoragonisten.</p> <p><b>Position von Gedeon Richter</b></p> <p>Im Rahmen einer hormonellen Behandlung werden gemäß S2k-Leitlinie GnRH-Rezeptoragonisten als Zweitlinientherapie als einzige zugelassene hormonelle Therapieoption im Anwendungsgebiet empfohlen [5]. Ohne geeignete AddBack-Therapie sollte die Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten aufgrund des Nebenwirkungsprofils (klimakterische Beschwerden, Risiko eines Verlusts der Knochendichte), auf einen Zeitraum von sechs Monaten beschränkt werden. Bei ergänzender Anwendung einer Add-Back-Therapie, kann die Therapiedauer im Einklang mit der S2k-Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG auf 12 Monate erhöht werden [5].</p> <p>So heißt es auch in der Fachinformation zu Enantone® mit dem Wirkstoff Leuprorelin: <i>„Die Dauer der Anwendung von Enantone-Gyn Monats-Depot als Monotherapie bei Endometriose beträgt höchstens 6 Monate. Die <b>Therapiedauer kann bis zu 1 Jahr betragen</b>, wenn über den gesamten 1-Jahreszeitraum zusätzlich 5 mg Norethisteronacetat täglich als Add-back-Therapie eingesetzt wird.“</i> [16]</p> <p>Gleichermaßen wird auch in der ESHRE-Leitlinie der Einsatz einer Add-back-Therapie bei Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten eindeutig empfohlen [10]:</p> <p><i>„[...], [the] addition of add-back therapy when prescribing GnRH agonist treatment prevents bone loss, while it does not affect the efficacy of the</i></p>	<p>Die Anwendungsdauer von Goserelin, Triptorelin und Nafarelin ist laut der jeweiligen Fachinformation auf 6 Monate begrenzt. Für Buserelin ist die Behandlungsdauer auf maximal 9 Monate beschränkt, in der Regel wird von einer Anwendung von 6 Monaten ausgegangen.</p> <p>Die Anwendung von Leuprorelin beträgt laut Fachinformation höchstens 6 Monate und kann in Kombination mit 5 mg Norethisteronacetat täglich als Add-back-Therapie für 1 Jahr erweitert werden. Da Norethisteronacetat in Deutschland nicht als Monotherapie verfügbar ist, wird die Anwendung von Leuprorelin nur für 6 Monate dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>GnRH agonist treatment. As such, add-back treatment is recommended (strong recommendation)“</i></p> <p>In Anbetracht des chronischen Charakters der Erkrankung, der Erforderlichkeit eines kontinuierlichen Therapiekonzeptes und der Empfehlungen der S2k-Leitlinie erachtet es Gedeon Richter als adäquat, eine Therapiedauer von 1 Jahr bei gleichzeitiger Anwendung einer Add-Back-Therapie anzusetzen [5, 6]. So stellt gemäß Burghaus et al. 2024 eine kontinuierliche Gabe von GnRH-Rezeptoragonisten mit einer sogenannten Add-back-Therapie eine Therapieoption in der vorliegenden Indikation dar [6].</p>	
<p><b>Anzahl an Patientinnen mit Endometriose</b></p> <p><b>Position des IQWiG</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung die Ergebnisse einer Analyse des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) zur Endometriose dar (im Folgenden: Zi-Analyse) [4]. Grundlage der Analyse sind vertragsärztliche und vertragspsychotherapeutische Abrechnungsdaten mit der gesicherten Diagnose N80.- [39]. Für das Jahr 2022 berechnete das IQWiG auf Basis der rohen altersspezifischen Diagnoseprävalenz eine Anzahl von circa 255.000 Patientinnen in der für das Anwendungsgebiet von Relugolix/E2/NETA relevanten Altersgruppe von 18 bis 49 Jahren [39]. Das IQWiG vergleicht die errechnete Anzahl an Patientinnen mit der von Gedeon Richter in Modul 3B angegebenen Zahl von 127.776 Patientinnen mit Endometriose [27].</p> <p><b>Position von Gedeon Richter</b></p>	



Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gedeon Richter möchte an dieser Stelle zu dem Vergleich der Patientenzahlen Stellung nehmen. In der Zi-Analyse wurden Patientinnen mit gesicherter Diagnose der Endometriose (N80.-) sowie zusätzlich mindestens einer der folgenden Kriterien eingeschlossen: mindestens eine weitere dokumentierte Diagnose in den drei nachfolgenden Quartalen, eine durch eine Fachärztin/einen Facharzt der gynäkologischen Fachgruppen gestellte Diagnose, mindestens eine abgerechnete spezifische diagnostische Leistung nach Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) im selben Behandlungsfall wie die Diagnose <u>oder</u> eine dokumentierte spezifische operative Leistung (diagnostisch oder chirurgisch) im gleichen Quartal [39].</p> <p>Gedeon Richter stellte im Rahmen der Herleitung der Patientenzahlen in Modul 3B des Nutzendossiers unter anderem die Auswertungen des IQVIA™ Disease Analyzer dar. Der IQVIA™ Disease Analyzer greift auf Daten aus dem Praxisalltag zurück und enthält Angaben zu Diagnose- und Verordnungsdaten. Für die dargestellte Auswertung wurden ausschließlich gynäkologische Praxen berücksichtigt. Einschlusskriterien für Patientinnen war ebenfalls die Diagnose N80.- (gesicherte Diagnose, Zustand nach der betreffenden Diagnose) [27, 40].</p> <p>Zunächst unterscheiden sich die Analysen dahingehend, dass die Zi-Analyse Patientinnen mit diagnostischen und chirurgischen Eingriffen einbezieht, während die IQVIA™-Analyse keine operativen Eingriffe berücksichtigt. Für einen adäquaten Vergleich müssten daher zunächst die Patientinnen mit einem operativen Eingriff im Rahmen der Zi-Analyse [39] von der Patientenpopulation abgezogen werden (entspricht etwa 220.000 Patientinnen).</p>	<p>Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A23-117) zugrunde gelegt. Insgesamt ist jedoch die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patientinnen in der GKV-Zielpopulation aufgrund sowohl unterschätzender als auch überschätzender Faktoren unsicher. Zu den unterschätzenden Faktoren zählt, dass ggf. nicht alle Patientinnen berücksichtigt wurden, bei denen eine Therapie für die Endometriose verordnet wurde, und die Operationalisierung und Übertragbarkeit des Anteilswerts der vorbehandelten Patientinnen mit symptomatischer Endometriose fragwürdig ist. Zu den überschätzenden Faktoren zählt, dass es zu Doppelzählungen gekommen sein könnte.</p>

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Des Weiteren werden in der Zi-Analyse zusätzlich vertragspsychotherapeutische Abrechnungsdaten berücksichtigt, während die Daten der IQVIA-Analyse lediglich vertragsärztliche Abrechnungsdaten berücksichtigt. Ein weiterer Unterschied ist, dass der Einschluss der Facharztgruppen in der Zi-Analyse weitgreifender war: Während in der IQVIA-Analyse gynäkologische Praxen im Allgemeinen berücksichtigt wurden, wurden hier die Fachgruppen Frauenheilkunde, gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, gynäkologische Onkologie und spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin berücksichtigt [39]. Insbesondere bei Patientinnen, die sich aufgrund eines unerfüllten Kinderwunsches an die Fachgruppe spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin wenden, kann die Endometriose als Zufallsbefund diagnostiziert werden. Laut deutscher S2k-Leitlinie wird angenommen, dass die Prävalenz der Endometriose bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch bei bis zu 50 % liegt [5].</p> <p>Zufällige Endometriosebefunde können neben der allgemeinen gynäkologischen Untersuchung oder der Fertilitätsuntersuchung auch bei verschiedenen gynäkologischen Eingriffen (Sterilisation, Eierstockbohrung beim polyzystischen Ovarialsyndrom, Appendektomie) auftreten. Die genaue Prävalenz der asymptomatischen peritonealen Endometriose ist nicht bekannt. Es liegen Daten vor, dass bei 3–45 % der Frauen, die sich einer laparoskopischen Tubenligatur unterzogen, eine Endometriose festgestellt wurde [10]. Aus diesem Grund ist es für die Herleitung der Zielpopulation essentiell nur symptomatische Patientinnen mit Therapiebedarf zu betrachten – darunter seien an dieser Stelle Patientinnen mit Endometriose-bedingten Schmerzen als Hauptsymptom der Endometriose zu verstehen. Patientinnen, die</p>	

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dagegen keine Endometriose-bedingten Schmerzen aufweisen, sondern deren Endometriose asymptomatisch ist bzw. sich primär in einer reduzierten Fertilität oder Sterilität äußert, sind vom hier vorliegenden Anwendungsgebiet dagegen nicht abgedeckt. Wie bereits vom IQWiG richtig eingeschätzt, erlaubt die Zi-Analyse keine Einschätzung, wie viele Patientinnen eine medikamentöse oder chirurgische Therapie ihrer Endometriose erhalten haben. Im Gegensatz dazu ermöglicht die IQVIA-Analyse die Erfassung der symptomatischen Patientinnen.</p> <p>Schließlich vergleichen die Autoren der Zi-Analyse ihre Ergebnisse mit zwei deutschen Studien (Göhring et al. 2022 und Abbas et al. 2012 [41, 42]) und ordnen ihre Ergebnisse in die gleiche Größenordnung ein. Beide Studien wurden auch von Gedeon Richter in Modul 3B beschrieben [27]. In der Studie von Göhring et al. 2022 wurde eine Prävalenz der Endometriose von 0,7 % auf Basis einer Auswertung des IQVIA™ Disease Analyzer festgestellt [42]. In der Studie von Abbas et al. 2012 wurde eine Prävalenz von 0,8 % auf Basis einer Krankenkassendatenanalyse der AOK Hessen und der KV Hessen ermittelt [41]. Legt man diese beiden Prävalenzangaben der Anzahl der Patientinnen in der GKV zugrunde (siehe Modul 3B, Tabelle 3-6 [27]: 14.004.753 Patientinnen im Alter von 18 bis ≤ 49 Jahre), ergibt sich eine Population von 98.033–112.938 Patientinnen.</p> <p>Auf Basis der insgesamt ähnlichen Größenordnung erachtet Gedeon Richter die hergeleitete Anzahl an Patientinnen mit Endometriose von 127.776 insgesamt als valide und die in Modul 3B dargestellte IQVIA-Analyse insbesondere angesichts der weiteren Betrachtung der symptomatischen Patientinnen als adäquat.</p> <p>Unter Berücksichtigung des Anwendungsgebiets von Ryeqo®, welches symptomatische Patientinnen umfasst, deren Endometriose bereits</p>	

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde, ergibt sich, wie in Modul 3B dargestellt, eine Zielpopulation von 8.163–13.925 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.	

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
S.II.17	<p><b>Kosten von Dienogest</b></p> <p><b>Zitat aus der Nutzenbewertung</b></p> <p><i>„Für Dienogest ergeben sich bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedrigere Kosten als vom pU angegeben.“</i></p> <p><b>Position von Gedeon Richter</b></p> <p>Gemäß Lauer-Taxe fällt kein Rabatt an. Der Vorschlag des IQWiG ist daher nicht nachvollziehbar.</p>	Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
		Zu bewertendes Arzneimittel					
		Relugolix/ Estradiol/ Norethisteronacetat 40 mg/	84 FTA	283,09 €	2,00 €	15,05 €	266,04 €

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1198 531 1529 587">1 mg/0,5 mg</td> <td data-bbox="1529 531 1653 587"></td> <td data-bbox="1653 531 1776 587"></td> <td data-bbox="1776 531 1899 587"></td> <td data-bbox="1899 531 2022 587"></td> <td data-bbox="2022 531 2098 587"></td> <td data-bbox="2098 531 2199 587"></td> </tr> <tr> <td colspan="7" data-bbox="1198 587 2098 643">Zweckmäßige Vergleichstherapie</td> </tr> <tr> <td colspan="7" data-bbox="1198 643 2098 683">Dienogest</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 683 1529 746"><b>Dienogest 2 mg<sup>6</sup></b></td> <td data-bbox="1529 683 1653 746">84 FTA</td> <td data-bbox="1653 683 1776 746">44,46 €</td> <td data-bbox="1776 683 1899 746"><b>2,00</b> €</td> <td data-bbox="1899 683 2022 746"><b>2,62</b> €</td> <td data-bbox="2022 683 2098 746">39,84 €</td> <td data-bbox="2098 683 2199 746"></td> </tr> <tr> <td colspan="7" data-bbox="1198 746 2098 788">[...]</td> </tr> </table>						1 mg/0,5 mg							Zweckmäßige Vergleichstherapie							Dienogest							<b>Dienogest 2 mg<sup>6</sup></b>	84 FTA	44,46 €	<b>2,00</b> €	<b>2,62</b> €	39,84 €		[...]						
1 mg/0,5 mg																																										
Zweckmäßige Vergleichstherapie																																										
Dienogest																																										
<b>Dienogest 2 mg<sup>6</sup></b>	84 FTA	44,46 €	<b>2,00</b> €	<b>2,62</b> €	39,84 €																																					
[...]																																										
S.II.18	<p><b>Verbrauch der GnRH-Rezeptoragonisten</b></p> <p><b>Zitat aus der Nutzenbewertung</b></p> <p><i>„Auf Grundlage der vom pU angenommenen Behandlungsdauer von 1 Jahr für die GnRH-Analoga ergeben sie folgende Bewertungen: Die Arzneimittelkosten für Buserelin, Leuprorelin und Nafarelin sind plausibel. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Goserelin sind nicht nachvollziehbar und überschätzt, da der Verbrauch zu hoch angesetzt wurde [...]. Eine Überschätzung liegt auch für Triptorelin aufgrund eines zu hoch angesetzten Verbrauchs vor.“</i></p> <p><b>Position Gedeon Richter</b></p>																																									

<sup>6</sup> Festbetrag

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie bereits im allgemeinen Teil dieser Stellungnahme adressiert, hält Gedeon Richter angesichts des chronischen Charakters der Endometriose eine Behandlungsdauer von 1 Jahr (bei entsprechender Add-Back-Therapie) für angemessen. Diese Einschätzung entspricht der Empfehlung der deutschen S2k-Leitlinie [5].</p> <p>Gemäß Fachinformation erfolgt die Therapie mit Goserelin (Zoladex®-GYN) und Triptorelin (Decapeptyl®-Gyn) alle 28 Tage [11, 13]. Bei einer Therapiedauer von 1 Jahr erfolgt die Administration des Arzneimittels an 13,04 Behandlungstagen (<math>365/28 = 13,04</math>). Aufgrund der begrenzten Therapiedauer wurden hinsichtlich des Verbrauchs die Behandlungstage in ganzen Tagen ermittelt (siehe Hinweis in Tabelle 3-15, Modul 3B [27]). Dementsprechend werden bei einem Behandlungszeitraum von 1 Jahr 14 Implantate (Zoladex®-GYN) bzw. Fertigspritzen mit Retardformulierung (Decapeptyl®-Gyn) benötigt.</p> <p>Gedeon Richter erachtet daher den Verbrauch für Goserelin und Triptorelin für die Behandlungsdauer von 1 Jahr als adäquat.</p>	<p>Die Anwendungsdauer von Goserelin, Triptorelin und Nafarelin ist laut der jeweiligen Fachinformation auf 6 Monate begrenzt. Für Buserelin ist die Behandlungsdauer auf maximal 9 Monate beschränkt, in der Regel wird von einer Anwendung von 6 Monaten ausgegangen.</p> <p>Die Anwendung von Leuprorelin beträgt laut Fachinformation höchstens 6 Monate und kann in Kombination mit 5 mg Norethisteronacetat täglich als Add-back-Therapie für 1 Jahr erweitert werden. Da Norethisteronacetat in Deutschland nicht als Monotherapie verfügbar ist, wird die Anwendung von Leuprorelin nur für 6 Monate dargestellt.</p> <p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p> <p>Es wurden die in den Fachinformationen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.II.17	<p><b>Kosten von Goserelin</b></p> <p><b>Zitat aus der Nutzenbewertung</b></p> <p><i>„Bei Goserelin steht ein wirtschaftlicheres Präparat in Form einer größeren Packung zur Verfügung“</i></p> <p><b>Position von Gedeon Richter</b></p> <p>Bei dem durch Gedeon Richter berechneten Verbrauch für Goserelin bei einer Behandlungsdauer von 1 Jahr (14 Implantate à 3,60 mg) stellt die in Modul 3B dargestellte Packung (PZN 4575772) die wirtschaftlichste Packungsgröße dar [27].</p>	s.o.

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Uterusmyom) [Zugriff: 29.02.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5281/2022-02-17\\_AM-RL-XII\\_Relugolix-Estradiol\\_Norethisteronacetat-D-721\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5281/2022-02-17_AM-RL-XII_Relugolix-Estradiol_Norethisteronacetat-D-721_BAnz.pdf).
2. Gedeon Richter Plc. (2021): Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 01/2024 [Zugriff: 29.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. European Medicines Agency (2023): Group of variations including an extension of indication assessment report. [Zugriff: 29.02.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ryeqo-h-c-005267-ii-0013-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ryeqo-h-c-005267-ii-0013-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Endometriose). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 04.03.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7224/2023-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Relugolix-Estradiol-Norethisteronacetat\\_D-997.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7224/2023-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Relugolix-Estradiol-Norethisteronacetat_D-997.pdf).
5. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG); österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG); schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) (2020): Diagnosis and therapy of endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 045/015). [Zugriff: 10.11.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-045l\\_S2k\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Endometriose\\_2020-09.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-045l_S2k_Diagnostik_Therapie_Endometriose_2020-09.pdf).
6. Burghaus S, Beckmann MW (2024): Medikamentöse Therapie der Endometriose. Die Gynäkologie;
7. De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, Dirksen CD, Hummelshoj L, Simoens S (2013): The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. Hum Reprod; 28(10):2677-85.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Endometriose. [Zugriff: 12.11.2022]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/endometriose.html>.
9. Mechsner S (2016): Endometriose: Eine oft verkannte Schmerzerkrankung. Schmerz; 30(5):477-90.
10. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group (2022): Endometriosis: Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. [Zugriff: 30.10.2022]. URL: [https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Endometriosis/ESHRE-GUIDELINE-ENDOMETRIOSIS-2022\\_2.pdf?la=en&hash=E1628E24D374F3EE6C9651EDB33235F8EB8ACBDA](https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Endometriosis/ESHRE-GUIDELINE-ENDOMETRIOSIS-2022_2.pdf?la=en&hash=E1628E24D374F3EE6C9651EDB33235F8EB8ACBDA).
11. AstraZeneca GmbH (1998): Zoladex®-GYN; Fachinformation. Stand: März 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Ferring Arzneimittel GmbH (1994): METRELEF® 0,15 mg NasensprayL; Fachinformation. Stand: Juni 2015 [Zugriff: 17.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Ferring Arzneimittel GmbH (1995): DECAPEPTYL Gyn 3,75 mg; Fachinformation. Stand: März 2015 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.



14. Jenapharm GmbH & Co. KG (2010): Visanne®; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 17.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Pfizer Pharma GmbH (1995): Synarel®; Fachinformation. Stand: Januar 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Takeda GmbH (1999): Enantone®-Gyn Monats-Depot 3,75 mg Fachinformation. Stand: 08/2018 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. A. Nattermann & Cie. GmbH (1983): Buscopan plus; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 24.03.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. A. Nattermann & Cie. GmbH (1986): Ibufam® akut 400 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 24.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Jenapharm GmbH & Co. KG (2003): Chlormadinon 2 mg fem; Fachinformation. Stand: November 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. World Health Organization (WHO) (2018): WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescent. [Zugriff: 12.11.2021]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Niederschrift G-BA-Beratungsgespräch (Vorgangsnummer: 2022-B-296). VERTRAULICH.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): HTA-Bericht: Schmerzen bei Endometriose – Helfen anstelle von Schmerzmedikamenten auch andere Verfahren? [Zugriff: 30.11.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/ht19-02\\_schmerzen-bei-endometriose\\_hta-bericht\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/ht19-02_schmerzen-bei-endometriose_hta-bericht_v1-0.pdf).
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung der Endometriose des Uterus. [Zugriff: 12.11.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2883/2017-03-16\\_137h\\_BVh-16-002\\_USqHIFU-Endometriose-Uterus\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2883/2017-03-16_137h_BVh-16-002_USqHIFU-Endometriose-Uterus_BAnz.pdf).
24. Fächerverbund Frauenheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin (2023): Informationen zu Endometriose: Therapie. [Zugriff: 01.01.2023]. URL: <https://frauenklinik.charite.de/leistungen/endometriose/>.
25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2017): Endometriosis: diagnosis and management. [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/resources/endometriosis-diagnosis-and-management-pdf-1837632548293>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Entscheidungshilfe Endometriose: Welche Behandlungsmöglichkeiten habe ich? [Zugriff: 24.10.2023]. URL: [https://www.gesundheitsinformation.de/pdf/endometriose/eh\\_behandlungen\\_endometriose.pdf](https://www.gesundheitsinformation.de/pdf/endometriose/eh_behandlungen_endometriose.pdf).
27. Gedeon Richter Pharma GmbH (2023): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat (Ryeqo®). Modul 3 B. . [Zugriff: 06.03.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7217/2023\\_11\\_23\\_Modul3B\\_Relugolix.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7217/2023_11_23_Modul3B_Relugolix.pdf).
28. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2022): DRG-Statistik 2021: Patienten mit einer Hauptdiagnose N80x und den dazu angefallenen Operationen und Prozeduren.
29. Halis G (2006): Schmerztherapeutische Optionen bei Endometriose. Deutsches Ärzteblatt; 103(17)

30. Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS (2017): Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril*; 108(1):125-36.
31. Poulos C, Soliman AM, Renz CL, Posner J, Agarwal SK (2019): Patient Preferences for Endometriosis Pain Treatments in the United States. *Value Health*; 22(6):728-38.
32. Mechsner S (2021): Endometrioseschmerz beherrschen. *Der Schmerz*; 35(3):159-71.
33. Donnez J, Dolmans M-M (2021): GnRH Antagonists with or without Add-Back Therapy: A New Alternative in the Management of Endometriosis? *Int J Mol Sci*; 22(21):11342.
34. Becker K, Heinemann K, Imthurn B, Marions L, Moehner S, von Stockum S, et al. (2021): Patient-reported utilization patterns of endometriosis medications in Europe: Real-world results from the non-interventional VIPOS study. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*; 13(4):229-37.
35. Schäfer SD, Kiesel L (2020): Diagnostik und Therapie der Endometriose gemäß S2k-Leitlinie. *Gynäkologische Endokrinologie*; 18(1):21-30.
36. Schippert C, Garcia-Rocha G, Wüstemann M, Schlößer H (2007): Wie sinnvoll ist die Gabe von GnRH-Analoga bei Endometriose? Rezidivhäufigkeit und postoperative Schwangerschaftsrate nach mikrochirurgischen Sterilitätslaparotomien bei excessiver Endometriose (rAFS Grad IV). *Geburtshilfe Frauenheilkunde*
37. Waller KG, Shaw RW (1993): Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long-term follow-up. *Fertil Steril*; 59(3):511-5.
38. Becker CM, Johnson NP, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Abrao MS, Wilk K, et al. (2024): Two-year efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT open-label extension study. *Human Reproduction*; 39(3):526-37.
39. Kohring C, Holstiege J, Heuer J, Dammertz L, Brandes I, Mechsner S, et al. (2024): Endometriose in der vertragsärztlichen Versorgung – Regionale und zeitliche Trends im Zeitraum 2012 bis 2022. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). *Versorgungsatlas-Bericht Nr 24/01*;
40. IQVIA™ Disease Analyzer (2022): Diagnostik und Therapie der Endometriose – Patientenpopulation\* und Verordnungsmuster. VERTRAULICH.
41. Abbas S, Ihle P, Köster I, Schubert I (2012): Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms: findings from a statutory health insurance-based cohort in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 160(1):79-83.
42. Göhring J, Drewes M, Kalder M, Kostev K (2022): Germany Endometriosis Pattern Changes; Prevalence and Therapy over 2010 and 2019 Years: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Int J Fertil Steril*; 16(2):85-9.

## 5.2 Stellungnahme der Prof. Dr. med. Ricardo Felberbaum

Datum	10.02.2024
Stellungnahme zu	Ryeqo – Relugolix/Östradiol/NETA
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Ricardo Felberbaum; Kliniker; Schwerpunktträger Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin; Chefarzt der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Klinikum Kempten &amp; Immenstadt, Klinikverbund Allgäu gGmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Stellungnahme zur Verwendung von Ryeqo bei Endometriose genitalis externa und interna (Adenomyose)</b></p> <p>Ricardo E. Felberbaum</p> <p>Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Kempten und Klinik Immenstadt, Klinikverbund Allgäu GmbH</p> <p>Relugolix (Relumina, früher bekannt als RVT- 601 und TAK-385) ist ein oral aktiver nichtpeptodischer GnRH – antagonist. Chemisch gehört diese Verbindung zur Klasse der N-Phenylharnstoffe. In vitro war Relugolix in der Lage, die Bindung des potenten GnRH – agonisten Leuprorelin zu blockieren. Einmal täglich in der Dosis von 40 mg verabreicht verursachte Relugolix bei prämenopausalen Frauen eine deutliche Suppression der Östradiolserumkonzentrationen. Insbesondere unterdrückte Relugolix die E2-Spiegel</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bis unter ungefähr 20 pg / ml von 24 Stunden nach Beginn der Relugolix-Verabreichung bis zum Ende Applikation. Damit eröffnet dieser oral aktive GnRH – antagonist die Möglichkeit einer temporären, dosisabhängigen und voll reversiblen ovariellen Funktionssuppression. Dies wiederum lässt die Substanz als attraktive Möglichkeit erscheinen, benigne sexualsteroidabhängige Erkrankungen konservativ zu behandeln. In entsprechenden Phase II – Studien erwies sich Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin als aquieffektiv, sowohl die Reduktion des Blutverlustes bei an Hypermenorrhoeen leidenden Frauen mit uterus myomatosus, als auch die Volumenverkleinerung der Myomata betreffend.</p> <p>Im Gegensatz zu anderen Antagonistenformulierungen ist Relugolix ein nicht peptidischer GnRH - Antagonist, der oral verabreicht werden kann, was von Vorteil ist und auch bequemer für die Patientinnen. Die Wirksamkeit der Verwendung von GnRH-Antagonisten bei gutartigen gynäkologischen Erkrankungen wie Endometriose und Myome war</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bereits für die peptidischen Präparate (Cetrorelix, Ganirelix) bekannt. Im Gegensatz zu GnRH-Agonisten führen diese aber nicht zu einer langfristigen Entkopplung der Hypothalamo – Hypophysär – ovariellen Achse, sondern wirken auf der Grundlage einer klassisch kompetitiven , dosisabhängigen Rezeptorblockade.</p> <p>Ryeqo stellt ein Kombinationspräparat aus Relugolix und integrierter Add – back – Therapie mit Estradiol und NETA dar. Es ist damit das einzige für die Behandlung der Endometriose zugelassene Präparat mit Add – back – Komponente dar. Kein einziges Agonisten – Präparat besitzt diese Zulassung und macht jegliche Add – Back – Therapie damit zum Off – Label – Use. Aufgrund dessen ist eine Langzeittherapie mit GnRH – Agonisten nicht möglich! Eine Therapie über 6 Monate mit GnRH – Agonisten führt zu einem sukzessiven Verlust an Knochenmasse von ca. 6%, abgesehen von den typischen Hormonentzugerscheinungen wie Hitzwallungen, Schweißausbrüche, Depressionen und Störungen des Sexuallebens.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden; zur symptomatischen Behandlung</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/E2/NETA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von<ul style="list-style-type: none"><li>○ Dienogest</li><li>○ GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin)</li><li>○ Operativen Maßnahmen</li></ul></li></ul>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Die Vorteile und die Überlegenheit des Kombinationspräparatse Ryeqo gegenüber den bisher zu Verfügung stehenden GnRH – Agonisten als Möglichkeit der Langzeitbehandlung einer chronischen Erkrankung wie der Endometriose kann als klinisch und wissenschaftlich gesichert angesehen werden. GnRH – Agonisten können also kein geeigneter Komparator für eine Langzeittherapie mit Ryeqo sein.</b></p> <p><b>Auch die operative Therapie ist kein adäquater Komparator, da diese nur speziellen Situationen mit akutem Handlungsbedarf vorbehalten bleibt. Einer chronisch entzündliche Erkrankung wie die Endometriose ist die Domäne der konservativen medikamentösen Therapie und nicht der operativen. Schließlich</b></p>	<p>GnRH-Analoga können zwar auch Endometriose assoziierte Symptome reduzieren, kommen jedoch laut deutscher S2k-Leitlinie aufgrund des Nebenwirkungsprofils, v.a. klimakterische Beschwerden und Verringerung der Knochendichte, nur als hormonelle Zweitlinientherapie nach einer vorangegangenen Gestagentherapie in Betracht. Um die Nebenwirkungen zu verringern, wird eine Add-back Therapie mit geeigneter Östrogen-Gestagen-Kombination empfohlen. Bei einer Add-back-Therapie handelt es sich um eine Off-Label Anwendung. Nur bei Leuprorelin ist in der Fachinformation beschrieben, dass NETA als Add-Back-Therapie eingesetzt werden kann und somit die Therapiedauer von 6 auf bis zu 12 Monate erweitert werden kann. NETA ist jedoch als Monopräparat in Deutschland nicht im Handel.</p> <p>Neben der hormonellen/medikamentösen Therapie kommen für die Behandlung Endometriose-bedingter Beschwerden operative Maßnahmen in Frage. Die Komplexität und Art der operativen Eingriffe variieren je nach Lage und Ausdehnung der Endometrioseherde. Meist erfolgt eine Resektion/Exzision der Endometrioseläsionen, bei superfiziellem peritonealem Befall können zudem ablativ Verfahren eingesetzt werden. Bei abgeschlossenem Kinderwunsch kann alternativ zu den organerhaltenden Verfahren bei Vorliegen einer Adenomyosis eine Hysterektomie durchgeführt werden. Bei der ovariellen</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>operieren wir auch nicht die chronische Polyarthritits oder den Diabetes mellitus.</p> <p>Ryqo löst im Unterschied zu Dienogest keine depressiven Verstimmungen aus, die der Hauptgrund für das Absetzen einer Dienogesttherapie darstellen.</p> <p><b>Ryqo ist also zurzeit das Mittel der Wahl bei Patientinnen mit Endometriose, die die Erstlinientherapie (mit und ohne vorherige operativer Sicherung) mit dem Gestagen Dienogest nicht vertragen haben.</b></p>	<p>Endometriose wird eine komplette Zystektomie der Endometriome empfohlen. Die Entscheidung für oder gegen eine chirurgische Intervention ist patientenindividuell unterschiedlich und u.a. von Vortherapie sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometriose abhängig. Bei rezidivierenden Beschwerden nach einem chirurgischen Eingriff wird in der Regel eine medikamentöse Therapie vor einer erneuten operativen Therapie empfohlen.</p>



Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Literatur:</b></p> <p>1. Abdallah HI, Aguja KK, Leonard T <i>et al.</i> 1990 Comparative trial of luteinizing hormone releasing hormone analog/human menopausal gonadotropin and clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin in an assisted conception program. <i>Fertility and Sterility</i> <b>53</b>, 473–478.</p> <p>2. Akman MA, Erden HF, Tosun SB <i>et al.</i> 2000 Addition of GnRH antagonist in cycles of poor responders undergoing IVF. <i>Human Reproduction</i> <b>15</b>, 2145–2147.</p> <p>3. Albano C, Smitz J, Camus M <i>et al.</i> 1997 Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>during controlled ovarian hyperstimulation. <i>Fertility and Sterility</i> <b>67</b>, 917–922.</p> <p>4.Albano C, Grimb G, Smitz J <i>et al.</i> 1998 The luteal phase of nonsupplemented cycles izis after ovarian superovulation with human menopausal gonadotropin and the gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix. <i>Fertility and Sterility</i> <b>70</b>, 357–359.</p> <p>5.Albano C, Felberbaum RE, Smitz J <i>et al.</i> 2000 Controlled ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the GNRH-antagonist cetrorelix (Cetrotide) and the GNRH-agonist Buserelin. <i>Human</i></p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Reproduction</i> <b>15</b>, 526–531.</p> <p>6.Al-Inany, Aboulghar M 2002 GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. <i>Human Reproduction</i> <b>17</b>, 874–885.</p> <p>7.Balash J, Barri PN 2001 Reflections on the cost effectiveness of recombinant FSH in assisted reproduction. The clinician's perspective. <i>Journal of Assisted Reproduction and Genetics</i> <b>18</b>, 45–55.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>8. Bauer O, Diedrich K 1996 Komplikationen der assistierten <i>Reproduktion Gynäkologie</i> <b>29</b>, 464–473.</p> <p>9. Chillik C, Acosta A 2001 The role of LHRH agonists and antagonists. <i>Reproductive BioMedicine Online</i> <b>2</b>, 120–128.</p> <p>10. Daya S 1997 Optimal protocol for gonadotropin releasing hormone agonist use in ovarian stimulation. Abstract book 10th <i>World Congress on In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction</i>, Vancouver, Canada, 24–28 May, 1995, pp. 405–10.</p> <p>11. Daya S, Ledger W, Auray JS <i>et al.</i> 2001 Cost-effectiveness</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>modelling of recombinant FSH versus urinary FSH in assisted reproduction techniques in the UK. <i>Human Reproduction</i> <b>16</b>, 2563–2569.</p> <p>12. De Jong D, Macklon NS, Fauser BC 2000 A pilot study involving minimal ovarian stimulation for in vitro fertilization: extending the 'follicle-stimulating hormone window' combined with the gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix. <i>Fertility and Sterility</i> <b>73</b>, 1051–1054.</p> <p>13. Deutsches IVF-Register-Jahrbuch 2000. Deutsches IVF-Register, Bundesgeschäftsstelle Ärztekammer Schleswig-Holstein, Bismarckallee 8–12; 23795 Bad Segeberg, Germany.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>14.Diedrich K, Diedrich C, Santos E <i>et al.</i> 1994 Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophinreleasing hormone antagonist cetrorelix during ovarian stimulation. <i>Human Reproduction</i> <b>9</b>, 788–791.</p> <p>15.Diedrich K, Ludwig M, Felberbaum R 2001 The role of gonadotropin-releasing hormone antagonists in in vitro fertilization. <i>Seminars in Reproductive Medicine</i> <b>19</b>, 213–220.</p> <p>16.Edwards RG, Lobo R, Bouchard P 1996 Time to revolutionize</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ovarian stimulation. <i>Human Reproduction</i> <b>11</b>, 917–920.</p> <p>Elchalal U, Schenker JG 1997 The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome – views and ideas. <i>Human Reproduction</i> <b>12</b>, 1129–1137.</p> <p>17.Engel JB, Ludwig M, Felberbaum R <i>et al.</i> 2002 Use of cetrorelix in combination with clomiphene citrate and gonadotrophins: a suitable approach to ‘friendly IVF’? <i>Human Reproduction</i> <b>17</b>, 2022–2026.</p> <p>18.European and Middle East Orgalutran Study Group 2001 Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. <i>Human Reproduction</i> <b>16</b>, 644–651.</p> <p>European Orgalutran<sup>®</sup> Study Group, Borm G, Mannaerts B 2000 Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomised, multicentre trial. <i>Human Reproduction</i> <b>15</b>, 1490–1498.</p> <p>19.Felberbaum RE 1999 Cetrorelix in controlled ovarian stimulation for ART: results of phase III, multiple dose treatment. <i>Gynecology and Endocrinology</i> <b>13</b> (suppl.), 114.</p>	



Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>20. Felberbaum RE, Reissmann T, Küpker W <i>et al.</i> 1995 Preserved pituitary response under ovarian stimulation with HMG and GnRH antagonists (cetorelix) in women with tubal infertility. <i>European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology</i> <b>61</b>, 151–155.</p> <p>21. Felberbaum R, Reissmann T, Küpker W <i>et al.</i> 1996 Hormone profiles under controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin (HMG) and concomitant administration of the gonadotropin releasing hormone (GnRH)-antagonist cetorelix at different dosages. <i>Journal of Assisted Reproduction and Genetics</i> <b>13</b>, 216–222.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>22.Felberbaum RE, Ludwig M, Diedrich K 1998 Are we on the verge of a new era in ART? <i>Human Reproduction</i> <b>13</b>, 1778–1780.</p> <p>Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M <i>et al.</i> 2000 Controlled ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GNRH-antagonist cetrotirelix (Cetrotide®) according to the multiple dose protocol—results of a prospective non-controlled phase III study. <i>Human Reproduction</i> <b>15</b>, 1015–1020.</p> <p>23.Felberbaum R, Daya S, Fischer R <i>et al.</i> 2002 Cost-effectiveness modelling of recombinant FSH (r-hFSH) versus urinary FSH (uhFSH) in assisted reproduction techniques in Germany. <i>Geburtshilfe und Frauenheilkunde</i> <b>62</b>, 668–676.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>24. Frydman R, Conel C, De Ziegler D <i>et al.</i> 1991 Prevention of premature luteinizing hormone and progesterone rise with a gonadotropin-releasing hormone antagonist, Nal-Glu, in controlled ovarian hyperstimulation. <i>Fertility and Sterility</i> <b>56</b>, 923–927.</p> <p>25. Ganirelix Dose-Finding Study Group 1998 A double-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). <i>Human Reproduction</i> <b>13</b>, 3023–3031.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>26.Hardy RI, Tummon IS, Hosseinzadeh M <i>et al.</i> 2001 Luteinizing hormone (LH) surge in ganirelix (Antagon) is related to body mass index (BMI). <i>Fertility and Sterility</i> <b>3</b>, 178–179.</p> <p>Hernandez ER 2000 Embryo implantation: the Rubicon for GnRH antagonists. <i>Human Reproduction</i> <b>15</b>, 1211–1216.</p> <p>27.Howles C 2002 The place of gonadotrophin-releasing hormone antagonists in reproduction. <i>Reproductive BioMedicine Online</i> <b>4</b> (suppl. 3), 64–71.</p> <p>28.Hsueh AJ, Jones PB 1981 Extrapituitary actions of gonadotropinreleasing hormone. <i>Endocrine Reviews</i> <b>2</b>, 437–461.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>29. Ikeda M, Taga M, Kurogi K, Minaguchi H 1997 Gene expression of gonadotropin-releasing hormone, but not its receptor, in human endometrium and decidua. <i>Molecular and Cellular Endocrinology</i> <b>135</b>, 165–168.</p> <p>30. Itskovitz-Eldor J, Kol S, Mannaerts B 2000 Use of a single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: preliminary report. <i>Human Reproduction</i> <b>15</b>, 1965–1968.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>31.Kol S, Lightman A, Hillensjö T <i>et al.</i> 1999 High doses of gonadotrophin-releasing hormone antagonist in in-vitro fertilization cycles do not adversely affect outcome of subsequent freeze-thaw cycles. <i>Human Reproduction</i> <b>14</b>, 2242–2244.</p> <p>32.Ludwig M, Albano C, Olivennes F <i>et al.</i> 2002 Plasma and follicular fluid concentration of LHRH antagonist cetrorelix (Cetrotide®) in controlled ovarian stimulation for IVF. <i>Archives of Gynecology and Obstetrics</i> <b>266</b>, 12–17.</p> <p>33.Ludwig M, Bauer O, Diedrich K 1997a Überblick über das ovarielle Überstimulationssyndrom: ein reproduktionsmedizinischiatrogenes</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitsbild mit internistischer Konsequenz. <i>Wien Medizinische Wochenschrift</i> <b>147</b>, 516–524.</p> <p>34.Ludwig M, Montzka P, Felberbaum R <i>et al.</i> 1997b Clomifenstimulation bei Zyklen zur intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI). <i>Geburtshilfe und Frauenheilkunde</i> <b>57</b>, 561–565.</p> <p>35.Ludwig M, Riethmüller-Wintzen H, Felberbaum R <i>et al.</i> 2001 Health of 227 children born after controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization using the luteinizing hormone-releasing hormone antagonist cetrorelix. <i>Fertility and Sterility</i> <b>75</b>, 18–22.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>36.Meltzer S, Girsh E, Shults A <i>et al.</i> 2002 Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in high responders undergoing IVF treatment with GnRH antagonist combined with single dose of GnRH agonist, instead of HCG, for the induction of oocyte maturation. <i>Human Reproduction</i> <b>17</b> (Abstract Book 1), 89 (abstr.).</p> <p>37.North American Ganirelix Study Group, Fluker M, Grifo J, Leader A <i>et al.</i> 2001 Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. <i>Fertility and Sterility</i> <b>75</b>, 38–45.</p>	



Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>38.Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P <i>et al.</i> 1994 The single or dual administration of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetorelix in an in vitro fertilization–embryo transfer programme. <i>Fertility and Sterility</i> <b>62</b>, 468–476.</p> <p>39.Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P <i>et al.</i> 1995 Scheduled administration of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist (cetorelix) on day 8 of in-vitro fertilization cycles: a pilot study. <i>Human Reproduction</i> <b>10</b>, 1382–1386.</p> <p>40.Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P <i>et al.</i> 1996 Triggering of ovulation by a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in patients pretreated with a GnRH antagonist. <i>Fertility and Sterility</i> <b>66</b>, 151–153.</p> <p>41.Olivennes F, Alvarez S, Bouchard P <i>et al.</i> 1998 The use of a GnRH antagonist (cetorelix) in a single dose protocol in IVF–embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg. <i>Human Reproduction</i> <b>13</b>, 2411–2414.</p> <p>42.Olivennes F, Belaisch-Allart J, Empeaire JC <i>et al.</i> 1999 Comparison in a prospective multicentric randomised study in IVF/ET of a single dose of GnRH antagonist (cetorelix) to a GnRH agonist long protocol (triptorelin in depot formula). <i>Gynecology and Endocrinology</i> <b>13</b>, 114.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>43.Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire JC <i>et al.</i> 2000 Prospective, randomised, controlled study of in-vitro fertilization–embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). <i>Fertility and Sterility</i> <b>73</b>, 314–320.</p> <p>44.Olivennes F, Mannaerts B, Struijs M <i>et al.</i> 2001 Perinatal outcome of pregnancy after GnRH antagonist (ganirelix) treatment during ovarian stimulation for conventional IVF or ICSI: a preliminary report. <i>Human Reproduction</i> <b>16</b>, 1588–1591.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>45. Porter RN, Smith W, Craft IL <i>et al.</i> 1984 Induction of ovulation for in-vitro-fertilisation using buserelin and gonadotropins. <i>Lancet</i> <b>2</b>, 1284–1285.</p> <p>46. Raga F, Casan EM, Kruessel JS <i>et al.</i> 1998 Quantitative gonadotropin releasing hormone gene expression and immunohistochemical localization in human endometrium throughout the menstrual cycle. <i>Biology of Reproduction</i> <b>59</b>, 661–669.</p> <p>47. Reissmann T, Felberbaum R, Diedrich K 1995 Development and applications of luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in the treatment of infertility: an overview. <i>Human</i></p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Reproduction</i> <b>10</b>, 1974–1981.</p> <p>48.Ron-EL R, Herman A, Golan A <i>et al.</i> 1990 Follicle cyst formation following long acting gonadotropin-releasing hormone analog administration. <i>Fertility and Sterility</i> <b>52</b>, 1063–1066.</p> <p>49.Ron-El R, Herman A, Golan A <i>et al.</i> 1991 Gonadotropins and combined gonadotropin releasing hormone agonist-gonadotropins protocols in a randomised prospective study. <i>Fertility and Sterility</i> <b>55</b>, 564–578.</p> <p>50.Rongièrès-Bertrand C, Olivennes F, Righini C <i>et al.</i> 1999 Revival of</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>the natural cycles in in-vitro fertilization with the use of a new gonadotropin-releasing hormone antagonist (cetorelix); a pilot study with minimal stimulation. <i>Human Reproduction</i> <b>14</b>, 683–688.</p> <p>51.Rote Liste 2002 <i>Arzneimittelverzeichnis für Deutschland</i>. Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main, Germany.</p> <p>52.Silverberg K, Daya S, Auray JP <i>et al.</i> 2002a Analysis of the cost effectiveness of recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection programs in the United States. <i>Fertility and Sterility</i> <b>77</b>, 107–113.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>53.Silverberg K, Schertz J, Falk B, Beresniak A 2002b Impact of urinary FSH price: a cost-effectiveness analysis of recombinant and urinary FSH in assisted reproduction techniques in the USA. <i>Reproductive BioMedicine Online</i> <b>5</b>, 265–269.</p> <p>54.Smitz J, Ron-El R, Tarlatzis B 1992 The use of gonadotropin releasing hormone agonists for in vitro fertilization and other procreation techniques: experience from three centres. <i>Human Reproduction</i> <b>7</b>, 49–66.</p> <p>55.Stanger JD, Yovich JL 1985 Reduced in vitro fertilization of human oocytes from patients with raised basal luteinizing hormone levels during the follicular phase. <i>British Journal of Obstetrics</i></p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>and Gynecology</i> <b>92</b>, 385–393.</p> <p>56. Takeuchi S, Futamura N, Minoura H, Toyoda N 1998 Possible direct effect of gonadotropin releasing hormone on human endometrium and decidua. <i>Life Science</i> <b>62</b>, 1187–1194.</p> <p>57. Templeton A, Morris JK 1998 Reducing the risk of multiple birth by transfer of two embryos after IVF. <i>New England Journal of Medicine</i> <b>339</b>, 573–577.</p> <p>58. Weiss JM, Oltmanns K, Gurke EM <i>et al.</i> 2001 Actions of gonadotrophin-releasing hormone antagonists on steroidogenesis</p>	



Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in human granulosa lutein cells. <i>European Journal of Endocrinology</i> <b>144</b>, 677–685.</p> <p>59.Lamb YN, Elagolix: First Gobal Approval. <i>Drugs</i> 78, 1501-15</p>	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

### 5.3 Stellungnahme der Prof. Dr. Sylvia Mechsner

Datum	<< TT.Monat.JJJ >>
Stellungnahme zu	Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat (Ryeqo®) Vorgangsnummer 2023-12-01-D-997
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Sylvia Mechsner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Sylvia Mechsner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endometriose ist eine chronische, hormonaktive Erkrankung und braucht eine medikamentöse Langzeittherapie (Chapron et al., 2019, Mechsner 2021).</p> <p>Derzeit zugelassene Medikamente für eine hormonelle Langzeittherapie (first line Therapie) ist lediglich das Dienogest 2mg (keine histologische Sicherung, keine zeitliche Beschränkung), das bereits bei Endometriosebeschwerden und/oder sonographischen Befunden verschrieben werden kann. In ca. 20% der Fälle ist das Medikament nicht ausreichend wirksam: Ursache ist eine ungenügende ovarielle Downregulation, damit einhergehend kommt es dann zu Zwischenblutungen und Schmerzen, zT treten auch chronische Schmerzen auch unter einer therapeutischen Amenorrhoe auf. Oft bleibt dann nur die operative Intervention, die aber wenn diese wiederholt durchgeführt wird auch nur zu ungenügender Schmerzreduktion führt, mit hohen Kosten und Risiken verbunden ist (Becker et a., 2017). Ein weiterer Faktor ist die Unverträglichkeit, bei mindestens 5% der Anwenderinnen kommt es zur depressiven Verstimmung bis hin zur Depression. GnRha, die zu einer zentralen Downregulation führen, sind zugelassene second line Therapien, die aber eine zeitliche Beschränkung (6 Monate) haben aufgrund der Knochendichteverminderung, die bei einer längeren Anwendung größtes Risiko ist, außer Leuporelin (das mit add back HRT 12 Monate gegeben werden darf). Demzufolge ist eine Anwendung über Jahre</p>	<p>In Leitlinien wird als hormonelle Therapie der Einsatz von Gestagenen vorrangig empfohlen. GnRH-Analoga können zwar auch Endometriose assoziierte Symptome reduzieren, kommen jedoch laut deutscher S2k-Leitlinie aufgrund des Nebenwirkungsprofils, v.a. klimakterische Beschwerden und Verringerung der Knochendichte, nur als hormonelle Zweitlinientherapie nach einer vorangegangenen Gestagentherapie in Betracht. Um die Nebenwirkungen zu verringern, wird eine Add-back Therapie mit geeigneter Östrogen-Gestagen-Kombination empfohlen. Bei einer Add-back-Therapie handelt es sich um eine Off-Label Anwendung. Nur bei Leuprorelin ist in der Fachinformation beschrieben, dass NETA als Add-Back-Therapie eingesetzt werden kann und somit die Therapiedauer von 6 auf bis zu 12 Monate erweitert werden kann. NETA ist jedoch als Monopräparat in Deutschland nicht im Handel.</p> <p>Neben der hormonellen/medikamentösen Therapie kommen für die Behandlung Endometriose-bedingter Beschwerden operative Maßnahmen in Frage. Die Komplexität und Art der operativen Eingriffe variieren je nach Lage und Ausdehnung der Endometrioseherde.</p> <p>Die Entscheidung für oder gegen eine chirurgische Intervention ist patientenindividuell unterschiedlich und u.a. von Vortherapie sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometriose abhängig. Bei</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Sylvia Mechsner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht zugelassen. Zudem ist eine histologische Sicherung der Endometriose erforderlich.</p> <p>Demzufolge gibt es keine second line Therapie, die ohne zeitliche Beschränkung und ohne erforderliche histologische Sicherung zugelassen ist und hier sehe ich den Zusatznutzen von Relugolix CT.</p> <p>Grundsätzlich geht man bei Endometriose mehr und mehr zu einer individuellen personalisierten Therapiestrategie über, die die Bedürfnisse der jeweiligen Pat. berücksichtigen muss. Somit ist es erforderlich auch mehrere Medikamente zu Auswahl zu haben, um entsprechend des Nebenwirkungsprofils, aber auch hinsichtlich der Suffizienz entsprechend anpassen zu können. Ziel ist es uneffektive Operationen mit Hilfe einer suffizienten medikamentösen Therapie zu vermeiden.</p>	<p>rezidivierenden Beschwerden nach einem chirurgischen Eingriff wird in der Regel eine medikamentöse Therapie vor einer erneuten operativen Therapie empfohlen.</p> <p>In der Gesamtschau wird zur symptomatischen Behandlung von Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Dienogest, GnRH-Analoga und operativer Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat festgelegt. Die Auswahl der patientenindividuell eingesetzten Behandlungsoption soll unter Berücksichtigung der Vortherapie der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde erfolgen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Sylvia Mechsner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: ich denke, dass es einen Zusatznutzen gibt</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: denn Relugolic-CT kann im Gegensatz zu GnRha 1. Ohne histologische Sicherung eingesetzt werden und ist 2. Zu Langzeittherapie zugelassen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

## Literaturverzeichnis

### **Impact of Long-Term Dienogest Therapy on Quality of Life in Asian Women with Endometriosis: the Prospective Non-Interventional Study ENVISIOeN.**

Techatraisak K, Hestiantoro A, Soon R, Banal-Silao MJ, Kim MR, Seong SJ, Hidayat ST, Cai L, Shin S, Lee BS.

Reprod Sci. 2022 Apr;29(4):1157-1169. doi: 10.1007/s43032-021-00787-w. Epub 2022 Feb 2.

PMID: 35112299

### **Effectiveness of dienogest in improving quality of life in Asian women with endometriosis (ENVISIOeN): interim results from a prospective cohort study under real-life clinical practice.**

Techatraisak K, Hestiantoro A, Ruey S, Banal-Silao MJ, Kim MR, Seong SJ, Thaufik S, Ahlers C, Shin SY, Lee BS.

BMC Womens Health. 2019 May 16;19(1):68. doi: 10.1186/s12905-019-0758-6.

PMID: 31096979

### **Endometriosis, an Ongoing Pain-Step-by-Step Treatment.**

Mechsner S.

J Clin Med. 2022 Jan 17;11(2):467. doi: 10.3390/jcm11020467

### **Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis.**

Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P.

Nat Rev Endocrinol. 2019 Nov;15(11):666-682. doi: 10.1038/s41574-019-0245-z. Epub 2019 Sep 5.

[https://www.ivf-saar.de/media/download/medikamente/enantone\\_gyn.pdf](https://www.ivf-saar.de/media/download/medikamente/enantone_gyn.pdf)

(Fachinformation: „Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf.“ Sowie „Die Dauer der Anwendung von ENANTONE-GYN Monats-Depot als Monotherapie bei Endometriose beträgt höchstens 6 Monate. Die Therapiedauer kann bis zu 1 Jahr betragen, wenn über den gesamten 1-Jahreszeitraum zusätzlich 5 mg Norethisteronacetat täglich als add-back-Therapie eingesetzt wird.“

#### 5.4 Stellungnahme der Organon Healthcare GmbH

Datum	20.03.2024
Stellungnahme zu	Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat - Ryego®
Stellungnahme von	Organon Healthcare GmbH



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Organon Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Organon Healthcare GmbH (Organon) nimmt zu der am 1. März 2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Ryeqo®) zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose im Rahmen der frühen Nutzenbewertung Stellung.</p> <p><b>Anmerkung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für Patientinnen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Schmerzen von Endometriose, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde, eine zVT in Abhängigkeit von der Eignung für eine Behandlung mit Dienogest festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Patientinnen, die für eine Behandlung mit Dienogest infrage kommen – Dienogest</li><li>b) Patientinnen, die nicht (mehr) für eine Behandlung mit Dienogest infrage kommen – GnRH-Analoga</li></ul> <p>Bei den Patientinnen, die für eine Behandlung mit Ryeqo® infrage kommen, sieht der G-BA des Weiteren eine invasive Behandlung nicht als Therapieoption an.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach Angaben des pU erfolgte kein Beratungsgespräch und somit keine vom G-BA festgelegte zVT für das finale Anwendungsgebiet von Ryeqo®.</p> <p><b>Position von Organon zur zVT:</b></p> <p><u>Dienogest stellt keine Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet dar</u></p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet basierend auf der Eignung für Dienogest zu unterteilen, ist kritisch zu sehen. Es ist davon auszugehen, dass keine Patientin im vorliegenden Anwendungsgebiet für Dienogest geeignet ist. Bei der Behandlung mit Dienogest handelt es sich um die von der deutschen S2k-Leitlinie empfohlene Erstlinientherapie bei Endometriose [1]. Patientinnen, bei denen eine Endometriose diagnostiziert wurde, wird somit höchstwahrscheinlich die Einnahme von Dienogest empfohlen. Patientinnen, die Dienogest als Erstlinientherapie nicht erhalten haben, werden mutmaßlich auch im weiteren Verlauf z. B. aus persönlicher Präferenz nicht mit Dienogest behandelt, sodass Dienogest keine Therapieoption bei vorbehandelten Patientinnen darstellt.</p> <p><u>Die Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet sollten individuell behandelt werden</u></p> <p>Die zVT sollte die individuelle Situation und Präferenz der Patientin gegenüber allen zur Verfügung stehenden Therapien berücksichtigen. In Übereinstimmung mit den aktuellen Leitlinien (z. B. [1]) sieht Organon daher eine patientenindividuelle Therapie als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet als sachgerecht an.</p> <p><u>GnRH-Rezeptor-Agonisten als alleinige zVT sollten überdacht werden</u></p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös <b>oder</b> chirurgisch behandelt wurden; zur symptomatischen Behandlung</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/E2/NETA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestraktionen sowie der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dienogest</li> <li>○ GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin)</li> <li>○ Operativen Maßnahmen</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von Fachgesellschaften und klinischen Experten dargelegt, dass operative Eingriffe im vorliegenden Anwendungsgebiet einen wesentlichen Stellenwert haben, auch wenn diese – insbesondere bei einer vorangegangenen operativen Entfernung der Endometrioseherde – nur mit Zurückhaltung</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Festlegung von GnRH-Rezeptor-Agonisten als alleinige Therapieoption/zVT bei einer bestimmten Gruppe von Patientinnen durch den G-BA ist kritisch zu sehen. Die Gabe von GnRH-Rezeptor-Agonisten zur symptomatischen Behandlung nach einem Therapieversagen von Dienogest wird zwar empfohlen, ist aber zeitlich beschränkt auf 6 Monate ohne Add-Back-Therapie und auf bis zu 12 Monate mit einer Add-Back-Therapie [1, 2]. Bei der Endometriose als chronische Erkrankung muss die zVT eine langfristige Therapieoption darstellen. Dies ist bei GnRH-Rezeptor-Agonisten als alleinige zVT für eine Patientengruppe nicht der Fall.</p> <p><u>Invasive Behandlungen sollten Bestandteil der patientenindividuellen Therapie als zVT sein</u></p> <p>Invasive Behandlungen sollten für Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapieoption darstellen. Der G-BA hat bereits häufig invasive Behandlungen als zVT für medikamentöse Therapien festgelegt; so auch bei anderen Verfahren zu Relugolix (D-873 als Monotherapie beim Prostatakarzinom; D-721 als Kombinationstherapie beim Uterusmyom). Die Entfernung von Endometriose-Herden sowie die Hysterektomie stellen für einige Patientinnen eine Therapieoption nach einer bereits erfolgten Behandlung dar [3]. Die Eignung für eine Behandlung mit Ryeqo® schließt die Eignung der Patientinnen für eine invasive Behandlung nicht aus. Die Therapieoptionen für Patientinnen mit Endometriose nach einer vorherigen medikamentösen oder chirurgischen Behandlung im Anwendungsgebiet von Ryeqo® sollten daher invasive Verfahren wie</p>	<p>durchgeführt werden sollten. Wenn das vorrangig eingesetzte Dienogest nicht vertragen wird oder zu einem unzureichenden Therapieerfolg führt, gäbe es laut den Stellungnehmern abgesehen von dem zu bewertenden Arzneimittel nur eingeschränkt Therapiealternativen zu operativen Eingriffen, da GnRH-Analoga nur zeitlich begrenzt anwendbar seien.</p> <p>Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern.</p> <p>Dementsprechend wird für die gesamte Zielpopulation des Anwendungsgebiets d.h. für Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, der möglichen Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von Dienogest, GnRH-Analoga und operativer Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat festgelegt. Eine Aufteilung der Patientengruppen ist nicht mehr notwendig, da davon ausgegangen wird, dass im Rahmen der patientenindividuellen Therapie die Eignung der einzelnen Patientin für Dienogest geprüft wird.</p>

Stellungnehmer: Organon Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine Hysterektomie oder eine laparoskopische Entfernung von Endometriose-Herden umfassen.</p> <p>Abschließend möchte Organon auf den hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet der Endometriose und ihrer symptomatischen Behandlung nach vorangegangener Therapie hinweisen. Obwohl zahlreiche Frauen an einer Endometriose leiden, die mit starken Schmerzen und Beeinträchtigungen im Alltag verbunden ist, gibt es momentan nur wenige Möglichkeiten einer zielgerichteten Therapie. Die Behandlungsstrategie ist in hohem Maße von der Präferenz der Patientin abhängig und daher patientenindividuell. Welche Auswirkungen die Zulassung von Ryego® auf die Empfehlungen zur symptomatischen Behandlung von Patientinnen mit Endometriose nach einer vorherigen Therapie hat, bleibt abzuwarten.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG); österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG); schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) (2020): Diagnosis and therapy of endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 045/015). [Zugriff: 14.03.2024]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-045|\\_S2k\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Endometriose\\_2020-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-045|_S2k_Diagnostik_Therapie_Endometriose_2020-09.pdf).
2. AstraZeneca GmbH (1998): Zoladex®-GYN; Fachinformation. Stand: März 2022 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Entscheidungshilfe Endometriose: Welche Behandlungsmöglichkeiten habe ich? [Zugriff: 14.03.2024]. URL: [https://www.gesundheitsinformation.de/pdf/endometriose/eh\\_behandlungen\\_endometriose.pdf](https://www.gesundheitsinformation.de/pdf/endometriose/eh_behandlungen_endometriose.pdf).

## 5.5 Stellungnahme der Theramex Ireland Limited

Datum	20.03.2024
Stellungnahme zu	Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Ryeqo®) – Vorgangsnummer 2023-12-01-D-997
Stellungnahme von	<i>Theramex Ireland Limited</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Theramex Ireland Limited*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Die Theramex Ireland Limited (im Folgenden Theramex) ist Zulassungsinhaberin von Arzneimitteln, die auch für das vorliegende Indikationsgebiet, der Behandlung der Endometriose, entwickelt wurden oder im Rahmen der Endometriose-Behandlung zum Einsatz kommen, und reicht daher zur Nutzenbewertung von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Vorgangsnummer 2023-12-01-D-997) eine Stellungnahme als betroffenes Unternehmen ein.</i></p>	
<p>Für den Wirkstoff Relugolix/Estradiol (E2)/Norethisteronacetat (NETA) wurde am 1. März 2024 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (IQWiG-Berichte – Nr. 1732) in der Indikation „symptomatische Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose“ veröffentlicht.</p> <p>Theramex nimmt nachfolgend zu den folgenden Aspekten der Nutzenbewertung Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet</li> <li>2) Behandlungsdauer mit GnRH-Analoga</li> </ol>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Theramex Ireland Limited*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.5	<p><b>1) Zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für die symptomatische Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose eine Aufteilung der Patientenpopulation vorgenommen und folgende zweckmäßige Vergleichstherapien benannt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden und <u>für die eine Behandlung mit Dienogest infrage kommt:</u> Dienogest</li><li>b) Symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden und <u>für die eine Behandlung mit Dienogest nicht (mehr) infrage</u></li></ul>	



Stellungnehmer: *Theramex Ireland Limited*

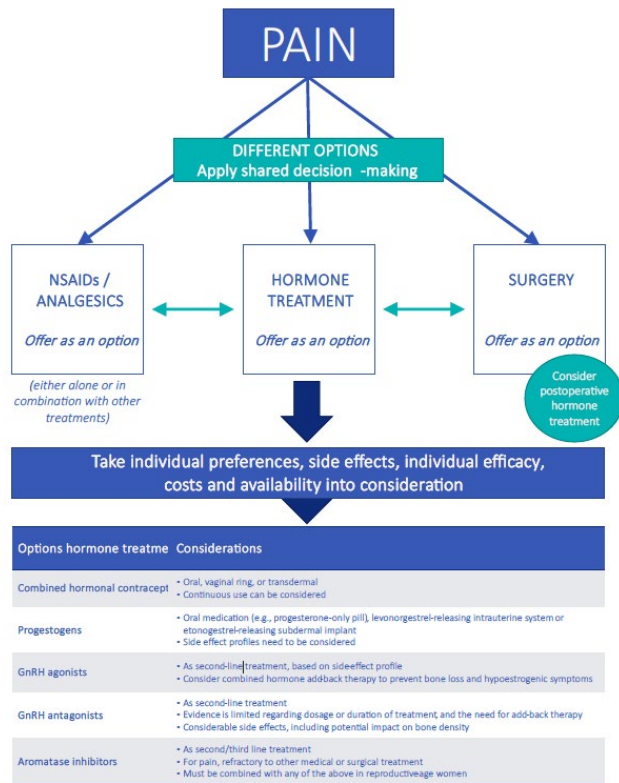
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>kommt</u>: GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin)</p> <p>Darüber hinaus wird spezifiziert, dass davon ausgegangen wird, dass für Patientinnen mit Endometriose, für die eine Behandlung mit Relugolix/E2/NETA infrage kommt, zum aktuellen Behandlungszeitpunkt invasive Behandlungsoptionen nicht infrage kommen. Eine adäquate Schmerztherapie soll sowohl unter der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel als auch der zweckmäßigen Vergleichstherapie angeboten werden.</p> <p>Aus Sicht von Theramex ist eine Aufteilung der Patientenpopulation und Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie unter ausschließlicher Berücksichtigung medikamentöser Therapieansätze im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht sachgerecht. Dies wird nachfolgend begründet:</p> <p>Endometriose ist eine chronische, bislang nicht heilbare Erkrankung. Ziel einer Therapie der Endometriose ist die Vermeidung von Symptomen und funktionellen Einschränkungen, insbesondere Unterleibsschmerzen, Dys- und Hypermenorrhö, Dyspareunie und Unfruchtbarkeit, die Vermeidung von Organdestruktionen und eine Abstimmung auf die aktuelle Lebenssituation und Bedürfnisse der Patientin zur Verbesserung der Lebensqualität (1, 2). Aufgrund der heterogenen Erscheinungsform und Chronizität der Erkrankung ist i. d. R. ein</p>	<p><i>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von Fachgesellschaften und klinischen Experten dargelegt, dass operative Eingriffe im vorliegenden Anwendungsgebiet einen wesentlichen Stellenwert haben, auch wenn diese – insbesondere bei einer vorangegangenen operativen Entfernung der Endometrioseherde – nur mit Zurückhaltung durchgeführt werden sollten. Wenn das vorrangig eingesetzte Dienogest nicht vertragen wird oder zu einem unzureichenden Therapieerfolg führt, gäbe es laut den Stellungnehmern abgesehen von dem zu bewertenden Arzneimittel nur eingeschränkt Therapiealternativen zu operativen Eingriffen, da GnRH-Analoga nur zeitlich begrenzt anwendbar seien. Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die</p>

Stellungnehmer: *Theramex Ireland Limited*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>langfristiges Therapiekonzept erforderlich, welches individuell unter Berücksichtigung der Beschwerden, der Familienplanung und möglichen Organdestruktionen erstellt wird. Grundsätzlich stehen zur symptomatischen Behandlung der Endometriose verschiedene Therapieansätze zur Verfügung, dazu zählen hormonelle und/oder weitere medikamentöse Therapieformen und operative Maßnahmen, welche oftmals durch supportive Maßnahmen ergänzt werden (1, 2).</p> <p>Die Behandlung der Endometriose folgt dem Grundsatz des „<i>shared decision-making</i>“, d. h. einer patientenindividuellen Therapieplanung und Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung und zwar unabhängig davon, ob erstmalig eine Behandlung der Endometriose initiiert wird oder es sich um eine Folgebehandlung nach vorangegangener Therapie der Endometriose handelt (1, 2). Vor diesem Hintergrund ist es nicht sachgerecht, einzelne Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen als (alleinige) zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen.</p> <p>Insbesondere unter Berücksichtigung der aktuell gültigen Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Endometriose der <i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i> (ESHRE) aus dem Jahr 2022, welche die derzeit aktuellste Leitlinie mit hoher Relevanz für den deutschen Versorgungskontext darstellt und nach den höchsten Maßstäben einer evidenzbasierten Entscheidungsfindung</p>	<p>zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern. Dementsprechend wird für die gesamte Zielpopulation des Anwendungsgebiets d.h. für Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, der möglichen Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von Dienogest, GnRH-Analoga und operativer Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat festgelegt. Eine Aufteilung der Patientengruppen ist nicht mehr notwendig, da davon ausgegangen wird, dass im Rahmen der patientenindividuellen Therapie die Eignung der einzelnen Patientin für Dienogest geprüft wird.</p>

Stellungnehmer: *Theramex Ireland Limited*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erstellt wurde, sind sowohl medikamentöse/konservative Therapien als auch invasive/operative Behandlungen gleichermaßen als Behandlungsoptionen für die patientenindividuelle Therapieentscheidung heranzuziehen (s. Abbildung 3). Dies ist insbesondere darauf begründet, dass es keine eindeutige Evidenz gibt, die eine Überlegenheit medikamentöser Therapien gegenüber invasiven Behandlungen zeigt. Auch bei der Auswahl der geeigneten Behandlung innerhalb hormoneller Therapieoptionen kommen die Leitlinienautoren zu dem Schluss, dass eine Überlegenheit einer einzelnen Hormontherapie gegenüber anderen hormonellen Therapieoptionen nicht vorliegt. Entsprechend erfolgt die Behandlungsentscheidung der Endometriose patientenindividuell (1).</p>	



**NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENTS FOR PAIN?**

*Discuss non-medical strategies to address quality of life and well-being.*

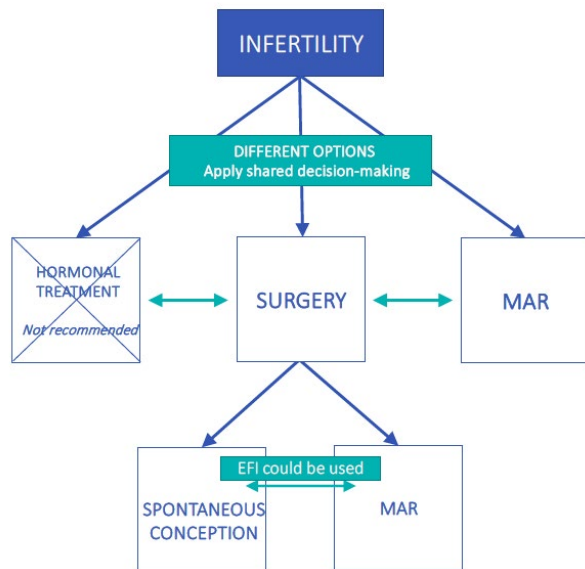
*No recommendation can be made for a specific intervention*

Abbildung 3: Behandlung von Endometriose-assoziiertem Schmerz gemäß aktueller Leitlinie der ESHRE (1)

Der Vollständigkeit halber ist zudem zu berücksichtigen, dass grundsätzlich auch Patientinnen mit Endometriose und Kinderwunsch von symptomatischer Endometriose betroffen sind. Für diese Patientinnen kommen Hormontherapien aufgrund der empfängnisverhütenden Wirkung nicht infrage (s. Abbildung 4).

Stellungnehmer: *Theramex Ireland Limited*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dies unterstreicht erneut die Bedeutung der patientenindividuellen Therapieentscheidung und die Notwendigkeit, auch invasive Behandlungsoptionen in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen. Gleichwohl ist festzuhalten, dass Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch für die vorliegende Bewertung von Relugolix/E2/NETA keine relevante Patientenpopulation darstellen, da Relugolix/E2/NETA aufgrund der kontrazeptiven Wirkung nur bei Frauen ohne aktuellen Kinderwunsch geeignet ist (3).</p>	



EFI: Endometriosis Fertility Index; MAR: medizinisch unterstützte Reproduktion (*medically assisted reproduction*)

Abbildung 4: Behandlung der Endometriose-assoziierten Infertilität gemäß aktueller Leitlinie der ESHRE (1)

**Fazit:**

Die symptomatische Behandlung der Endometriose erfolgt immer patientenindividuell in Abhängigkeit der vorliegenden Symptomatik und funktionellen Einschränkungen, der Familienplanung und Vermeidung einer Organdestruktion. Dabei kommen sowohl medikamentöse (z. B. hormonelle Therapien) als auch invasive Behandlungen (z. B. chirurgische Maßnahmen) bei der Therapieplanung und -entscheidung in Frage, aus denen unter individueller Nutzen-Risiko-Abwägung ausgewählt wird.

Stellungnehmer: *Theramex Ireland Limited*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte unter Berücksichtigung des aktuellen Stands medizinischer Erkenntnisse und der derzeit aktuell gültigen Behandlungsempfehlungen neu gefasst werden. Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass die Behandlung der Endometriose patientenindividuell unter Berücksichtigung der Symptomatik/funktionellen Einschränkung, der Familienplanung und Vermeidung einer Organdestruktion erfolgt. Eine Aufteilung der Patientenpopulation ist in diesem Sinne nicht sachgerecht.</p>	
II.16	<p><b>2) Behandlungsdauer mit GnRH-Analoga</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG weist in seinem Bewertungsbericht darauf hin, dass eine Behandlungsdauer von einem Jahr für die Therapie mit GnRH-Analoga (Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Nafarelin) gemäß Fachinformation nicht der Regelfall sei sondern lediglich 6 Monate betragen würde.</p> <p>Im Kontext des hier vorliegenden Anwendungsgebiets ist hinsichtlich der Behandlungsdauer mit GnRH-Analoga auf die derzeit aktuelle Leitlinie der ESHRE hinzuweisen, welche als</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: *Theramex Ireland Limited*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hochgradige und aktuellste Leitlinie mit hoher Relevanz für den deutschen Versorgungskontext Berücksichtigung finden sollte. Übereinstimmend mit der deutschen S2k-Leitlinie wird auch in der Leitlinie der ESHRE eine starke Empfehlung für den Einsatz einer Add-back-Therapie bei Behandlung mit GnRH-Analoga ausgesprochen (1, 2). Die Behandlung mit GnRH-Analoga ist mit geeigneter Add-back-Therapie bis zu 12 Monate möglich. Aufgrund der starken Empfehlung für den Einsatz von GnRH-Analoga mit einer Add-back-Therapie ist somit auch regelhaft von einer Behandlungsdauer von einem Jahr auszugehen.</p> <p>Als mögliche Wirkstoffe im Kontext einer Add-back-Therapie kommen Gestagene, Gestagen-Östrogen-Kombinationen, selektive Östrogenrezeptormodulatoren (<i>selective estrogen receptor modulators</i>, SERM), Bisphosphonate, Tibolon und Testosteron in Frage (1).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> <i>keine</i></p>	



## Literaturverzeichnis

1. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group. *Endometriosis guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology; Version 2022*. 2022.
2. AWMF. *S2k Diagnostik und Therapie der Endometriose; Version 1.0*. 2020.
3. Gedeon Richter Pharma GmbH. *Fachinformation Ryeqo (40 mg/1 mg/0,5 mg) Filmtabletten; Stand: Januar 2024*.

## 5.6 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer

Datum	22. März 2024
Stellungnahme zu	Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat, Nr. 1732, A23-117, Version 1.0, Stand: 27.02.2024
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Arzneimittel</u></b></p> <p>Die Fixkombination Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Relugolix/E2/NETA), ist für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen (1).</p> <p>Relugolix ist ein nicht peptidischer GnRH-Rezeptorantagonist, der an GnRH-Rezeptoren in der anterioren Hypophyse bindet und diese Rezeptoren hemmt. Beim Menschen führt die Hemmung der GnRH-Rezeptoren zu einer dosisabhängigen Abnahme der Freisetzung des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) aus der anterioren Hypophyse. Infolgedessen ist die zirkulierende Konzentration von LH und FSH verringert. Die Verringerung der FSH-Konzentration verhindert das Follikelwachstum und die Follikelentwicklung und setzt dadurch die Bildung von Estrogen herab. Durch die Verhinderung eines LH-Anstiegs werden die Ovulation und die Entwicklung des Corpus luteum gehemmt, wodurch die Bildung von Progesteron verhindert wird. Daher bietet Relugolix eine ausreichende Empfängnisverhütung, wenn es mindestens einen Monat lang eingenommen wurde.</p> <p>Bei Estradiol handelt es sich um dasselbe Hormon, das auch endogen gebildet wird, welches ein potenter Agonist der nukleären Estrogen-Rezeptor-Subtypen ist. Exogen angewendetes Estradiol lindert Symptome im Zusammenhang mit einem Estrogenmangel, beispielsweise vasomotorische Symptome und Knochendichteverlust. Norethisteronacetat ist ein synthetisches Gestagen. Da Estrogene das Wachstum des Endometriums fördern, erhöhen nicht opponierte</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Estrogene das Risiko für eine Endometriumhyperplasie und Krebs. Durch die zusätzliche Anwendung eines Gestagens wird das estrogeninduzierte Risiko für eine Endometriumhyperplasie bei nicht hysterektomierten Frauen verringert (1).</p> <p>Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung S. I.10	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Relugolix/E2/NETA</p> <table border="1" data-bbox="331 676 1205 1136"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 676 454 740">Fragestellung</th> <th data-bbox="454 676 887 740">Indikation</th> <th data-bbox="887 676 1205 740">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 740 454 938">1</td> <td data-bbox="454 740 887 938">symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Dienogest infrage kommt<sup>b</sup></td> <td data-bbox="887 740 1205 938">Dienogest<sup>c</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 938 454 1136">2</td> <td data-bbox="454 938 887 1136">symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Dienogest nicht (mehr) infrage kommt<sup>b</sup></td> <td data-bbox="887 938 1205 1136">GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin)<sup>c</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 1136 1205 1305">                     a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen mit Endometriose, für die eine Behandlung mit Relugolix/E2/NETA infrage kommt, zum aktuellen Behandlungszeitpunkt invasive Behandlungsoptionen nicht infrage kommen.                      c. Eine adäquate Schmerztherapie soll in beiden Studienarmen angeboten werden.                      E2: Estradiol; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; NETA: Norethisteronacetat                 </p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	1	symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Dienogest infrage kommt <sup>b</sup>	Dienogest <sup>c</sup>	2	symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Dienogest nicht (mehr) infrage kommt <sup>b</sup>	GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin) <sup>c</sup>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden; zur symptomatischen Behandlung</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/E2/NETA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestraktionen sowie der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von                         <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dienogest</li> <li>○ GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin)</li> <li>○ Operativen Maßnahmen</li> </ul> </li> </ul>
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>									
1	symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Dienogest infrage kommt <sup>b</sup>	Dienogest <sup>c</sup>									
2	symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Dienogest nicht (mehr) infrage kommt <sup>b</sup>	GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin) <sup>c</sup>									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Bewertung des IQWiG</b></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) bearbeitet in seinem Dossier ausschließlich eine Fragestellung, in der er alle Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet gemeinsam betrachtet. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix/E2/NETA gegenüber der ZVT in den zwei Fragestellungen des G-BA sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet.</p> <p>Davon unabhängig wurde im jeweiligen Placebo-Arm der beiden Studien mit der verabreichten Begleittherapie die ZVT des G-BA in beiden Fragestellungen nicht umgesetzt. Der G-BA hat für Fragestellung 1 (Patientinnen, für die eine Behandlung mit Dienogest infrage kommt) Dienogest und für Fragestellung 2 (Patientinnen, für die eine Behandlung mit Dienogest nicht [mehr] infrage kommt) GnRH-Analoga als ZVT festgelegt. Die Gabe sowohl von Gestagenen (wie Dienogest) als auch von GnRH-Analoga war in beiden Studien jedoch verboten. In allen Studienarmen erhielten die Patientinnen als Begleitbehandlung lediglich bei Bedarf eine Notfallmedikation zur Linderung Endometriose-assoziiertes Schmerzen mit bestimmten, gemäß Studienplanung erlaubten, Stufe-1- und Stufe-2-Analgetika. Beide Studien können die Fragestellungen der Nutzenbewertung von Relugolix/E2/NETA somit nicht beantworten.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die Festlegung der ZVT entspricht den aktuell in der Versorgung angestrebten Therapiestandards bzw. den Leitlinien.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insgesamt liegen aber für keine der beiden Fragestellungen geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT vor. Vom pU wurden nur Vergleiche von Relugolix/E2/NETA zu Placebo vorgelegt.	
IQWiG Dossier- bewertung S. I.13 – I.14	<p><b><u>Informationspool</u></b></p> <p><b>Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2</b></p> <p>Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 (2) haben ein identisches Studiendesign (sogenannte Zwillingstudien) und werden nachfolgend gemeinsam beschrieben.</p> <p>Bei den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 handelt es sich um doppelblinde randomisierte, kontrollierte Studien zum Vergleich von Relugolix + E2/NETA (freie Kombination) mit Placebo. Eingeschlossen wurden prämenopausale Frauen im Alter von 18 bis einschließlich 50 Jahren mit mäßigen bis starken Schmerzen durch Endometriose. Eine vorherige medikamentöse oder chirurgische Behandlung der Endometriose war kein Einschlusskriterium.</p> <p>In der Studie SPIRIT 1 wurden 638 Patientinnen und in der Studie SPIRIT 2 wurden 623 Patientinnen jeweils im Verhältnis 1:1:1 einem der folgenden drei Studienarmen zufällig zugeteilt: a) Relugolix 40 mg + E2/NETA 1 mg/0,5 mg, b) Relugolix 40 mg + E2/NETA 1 mg/0,5 mg (verzögert) oder c) Placebo. Im Studienarm mit einer verzögerten Gabe von E2/NETA erhielten die Patientinnen für zwölf Wochen eine Relugolix-Monotherapie gefolgt von zwölf Wochen, in denen die Anwendung von Relugolix in Kombination mit E2/NETA erfolgte.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Anwendung von Relugolix + E2/NETA erfolgte in beiden Studien weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation (1).</p> <p>Beide Studien umfassten eine einfachblinde Run-in-Phase von 35 bis 70 Tagen, eine doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase von 24 Wochen und eine anschließende Sicherheits-Follow-up-Visite (ca. 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation). Diese Sicherheits-Follow-up-Visite entfällt für Patientinnen, die im Anschluss an die 24-wöchige Behandlungsphase an einer ein-armigen, offenen Verlängerungsstudie (Studie MVT-601-3103) teilnahmen (3).</p> <p>Ko-primäre Endpunkte der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind der Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhö zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline ohne Anstieg des Analgetikabedarfs sowie der Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion nicht menstrueller Beckenschmerzen zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline ohne Anstieg des Analgetikabedarfs.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die Studiendauer ist ausreichend, die ko-primären Endpunkte sind patientenrelevant.</p>	
	<p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p>Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind aufgrund ihres identischen Designs für die Durchführung einer Meta-Analyse geeignet.</p> <p><b>Nutzen</b></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																															
<p>Dossier pU Modul 4B Tab. 4-30, S. 128</p>	<p>Die Ergebnisse der metanalytischen Zusammenfassung des Endpunkts „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen“ sind nachfolgend tabellarisch dargestellt.</p> <p>Tabelle 2: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen“</p> <table border="1" data-bbox="327 592 1209 837"> <thead> <tr> <th colspan="7">Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen</th> </tr> <tr> <th>Behandlung</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>OR<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>RD<sup>3</sup></th> <th>p-Wert<sup>4</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7"><b>Meta-Analyse</b></td> </tr> <tr> <td>Relugolix +E2/NETA</td> <td>418</td> <td>313 (74,9)</td> <td rowspan="2">8,213 (5,962–11,315)</td> <td rowspan="2">2,607 (2,222–3,058)</td> <td rowspan="2">0,461 (0,402–0,520)</td> <td rowspan="2">&lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>416</td> <td>119 (28,6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 2,8 Punkten auf der NRS (Numerical rating scale) für blutungsbedingte Schmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung.</p> <p>Patientinnen, die &lt; 5 Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p><sup>1</sup>Das OR (95 % CI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre/≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika/Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>2</sup>Das RR (95 % CI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre/≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika/Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>3</sup>Die RD (95 % CI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre/≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika/Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>4</sup>Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre/≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika/Rest der Welt), berechnet.</p> <p>Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer</p>	Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen							Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup>	p-Wert <sup>4</sup>	<b>Meta-Analyse</b>							Relugolix +E2/NETA	418	313 (74,9)	8,213 (5,962–11,315)	2,607 (2,222–3,058)	0,461 (0,402–0,520)	< 0,0001	Placebo	416	119 (28,6)	
Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen																																	
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup>	p-Wert <sup>4</sup>																											
<b>Meta-Analyse</b>																																	
Relugolix +E2/NETA	418	313 (74,9)	8,213 (5,962–11,315)	2,607 (2,222–3,058)	0,461 (0,402–0,520)	< 0,0001																											
Placebo	416	119 (28,6)																															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																															
<p>Dossier pU Modul 4B Tab. 4-48, S. 167</p>	<p>Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placebo-Arm dar. CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p> <p><b>Tabelle 3: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht menstruellen Beckenschmerzen</b></p> <table border="1" data-bbox="327 646 1209 890"> <thead> <tr> <th colspan="7">Responder-Analyse: Reduktion der nicht menstruellen Beckenschmerzen</th> </tr> <tr> <th>Behandlung</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>OR<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>RD<sup>3</sup></th> <th>p-Wert<sup>4</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7"><b>Meta-Analyse</b></td> </tr> <tr> <td>Relugolix +E2/NETA</td> <td>418</td> <td>260 (62,2)</td> <td rowspan="2">2,432 (1,852–3,242)</td> <td rowspan="2">1,508 (1,318–1,725)</td> <td rowspan="2">0,209 (0,144–0,274)</td> <td rowspan="2">&lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>416</td> <td>171 (41,1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 2,8 Punkten auf der NRS (Numerical rating scale) für blutungsbedingte Schmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung. Patientinnen, die &lt; 5 Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p><sup>1</sup>Das OR (95 % CI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre/≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika/Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>2</sup>Das RR (95 % CI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre/≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika/Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>3</sup>Die RD (95 % CI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre/≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika/Rest der Welt), berechnet.</p> <p><sup>4</sup>Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (&lt; 5 Jahre/≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika/Rest der Welt), berechnet.</p>	Responder-Analyse: Reduktion der nicht menstruellen Beckenschmerzen							Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup>	p-Wert <sup>4</sup>	<b>Meta-Analyse</b>							Relugolix +E2/NETA	418	260 (62,2)	2,432 (1,852–3,242)	1,508 (1,318–1,725)	0,209 (0,144–0,274)	< 0,0001	Placebo	416	171 (41,1)	
Responder-Analyse: Reduktion der nicht menstruellen Beckenschmerzen																																	
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup>	p-Wert <sup>4</sup>																											
<b>Meta-Analyse</b>																																	
Relugolix +E2/NETA	418	260 (62,2)	2,432 (1,852–3,242)	1,508 (1,318–1,725)	0,209 (0,144–0,274)	< 0,0001																											
Placebo	416	171 (41,1)																															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																		
Dossier pU Modul 4B Tab. 4-152 S. 451	<p>Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.</p> <p>Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.</p> <p>CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p> <p><b><u>Bewertung der AkdÄ</u></b></p> <p>Relugolix/E2/NETA zeigt eine Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo, eine Bewertung gegenüber der ZVT ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.</p> <p><b>Schaden</b></p> <p>Tabelle 4: Meta-Analyse für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“</p> <table border="1" data-bbox="327 917 1205 1141"> <thead> <tr> <th>Behandlung</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>OR<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>RD<sup>3</sup></th> <th>p-Wert<sup>4</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7"><b>schwerwiegende UE</b></td> </tr> <tr> <td colspan="7"><b>Meta-Analyse</b></td> </tr> <tr> <td>Relugolix +E2/NETA</td> <td>418</td> <td>12 (2,9)</td> <td>1,336 (0,556; 3,207)</td> <td>1,326 (0,564; 3,116)</td> <td>0,007 (-0,144; 0,028)</td> <td rowspan="2">0,5165</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>416</td> <td>9 (2,2)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup>Das OR (95 % CI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie und Behandlungsarm, berechnet.</p> <p><sup>2</sup>Das RR (95 % CI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet.</p> <p><sup>3</sup>Die RD (95 % CI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet.</p> <p><sup>4</sup>Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet.</p> <p>Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen</p>	Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup>	p-Wert <sup>4</sup>	<b>schwerwiegende UE</b>							<b>Meta-Analyse</b>							Relugolix +E2/NETA	418	12 (2,9)	1,336 (0,556; 3,207)	1,326 (0,564; 3,116)	0,007 (-0,144; 0,028)	0,5165	Placebo	416	9 (2,2)				
Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup>	p-Wert <sup>4</sup>																														
<b>schwerwiegende UE</b>																																				
<b>Meta-Analyse</b>																																				
Relugolix +E2/NETA	418	12 (2,9)	1,336 (0,556; 3,207)	1,326 (0,564; 3,116)	0,007 (-0,144; 0,028)	0,5165																														
Placebo	416	9 (2,2)																																		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
Dossier pU Modul 4B Tab. 4-156 S. 460	in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko																																				
	Tabelle 5: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE																																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Behandlung</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>OR<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>RD<sup>3</sup></th> <th>p-Wert<sup>4</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7"><b>Schwerwiegende UE</b></td> </tr> <tr> <td colspan="7"><b>Meta-Analyse</b></td> </tr> <tr> <td>Relugolix +E2/NETA</td> <td>418</td> <td>19 (4,5)</td> <td>1,603 (0,767; 3,348)</td> <td>1,574 (0,775; 3,197)</td> <td>0,017 (-0,009; 0,042)</td> <td>0,2061</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>416</td> <td>12 (2,9)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Behandlung	N	n (%)	OR <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup>	p-Wert <sup>4</sup>	<b>Schwerwiegende UE</b>							<b>Meta-Analyse</b>							Relugolix +E2/NETA	418	19 (4,5)	1,603 (0,767; 3,348)	1,574 (0,775; 3,197)	0,017 (-0,009; 0,042)	0,2061	Placebo	416	12 (2,9)				
	Behandlung		N	n (%)	OR <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup>	p-Wert <sup>4</sup>																													
<b>Schwerwiegende UE</b>																																					
<b>Meta-Analyse</b>																																					
Relugolix +E2/NETA	418	19 (4,5)	1,603 (0,767; 3,348)	1,574 (0,775; 3,197)	0,017 (-0,009; 0,042)	0,2061																															
Placebo	416	12 (2,9)																																			
<p><sup>1</sup>Das OR (95 % CI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie und Behandlungsarm, berechnet.</p> <p><sup>2</sup>Das RR (95 % CI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet.</p> <p><sup>3</sup>Die RD (95 % CI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet.</p> <p><sup>4</sup>Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet.</p> <p>Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.</p> <p>CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p>																																					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Bewertung der AkdÄ</u></p> <p>Der beobachtete Schaden von Relugolix/E2/NETA ist mit Placebo vergleichbar, aber ein Vergleich mit dem Schaden der ZVT ist nicht möglich.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.17–I.18</p>	<p><b><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzen</u></b></p> <p><b>Bewertung des IQWiG</b></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix/E2/NETA gegenüber der ZVT zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen im gebärfähigen Alter, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA gegenüber der ZVT, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.</p>	<p>In beiden Studien war weder der Einsatz der hormonellen Therapieoptionen Dienogest und/oder GnRH-Analoga noch eine operative Behandlung der Endometriose erlaubt. Die Studien SPIRIT 1 und 2 sind somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen für Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, nicht belegt, da keine geeigneten Daten gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.</p>
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Die AkdÄ sieht für die Fixkombination Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat für die Fragestellungen 1 und 2 jeweils im Vergleich mit der ZVT keinen Zusatznutzen als belegt an.</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</li> </ul>

## Literatur

1. Gedeon Richter Plc. Fachinformation "Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten"; Stand: Oktober 2023.
2. Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA et al. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet* (London, England) 2022; 399(10343):2267–79. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00622-5.
3. Spirit Extension: Efficacy and safety extension study of relugolix in women with endometriosis-associated pain: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03654274> (Letzter Zugriff: 13.03.2024).

## 5.7 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilität

Datum	22.03.2024
Stellungnahme zu	Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat - 2023-12-01-D-997
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universität Münster Präsident der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilität (DGGEF)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Relugolix mit Add-back Therapie (Ryeqo) bietet als Zweitlinientherapie nach Dienogest einen wesentlichen Fortschritt. Patientinnen profitieren erheblich von Ryeqo, nicht nur durch die hohe Wirksamkeit sondern auch durch die fixe Kombination mit den Add-back Substanzen, die schwere hormonell bedingte Entzugserscheinungen minimieren.</p> <p>Ryeqo bietet somit einen erheblichen Nutzen in der Zweitlinientherapie.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Die bisher zugelassenen Alternativtherapien nach Dienogest waren GnRH-Agonisten ohne einen festgelegten zugelassenen Add-back Anteil und sind nur für eine kurzfristige Behandlung (maximal 1 Jahr) zugelassen. Dies hat in der täglichen Anwendung zur Folge, dass GnRH-Agonisten für die erforderliche längerfristige Behandlung dieser chronischen Erkrankung nicht zur Verfügung stehen oder off-label mit einer Add-back Therapie verordnet werden müssten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Zweitlinientherapie bietet Ryego im Vergleich zu den bisherigen Anwendung von GnRH-Agonisten erhebliche Vorteile aufgrund der wesentlich besseren Verträglichkeit durch den zugelassenen Add-back Anteil.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Inzwischen liegen für Ryeko auch Langzeitergebnisse über 2 Jahren vor, die diese Vorteile dieser Kombinationstherapie bestätigen. Bei Patientinnen mit einem Endometriose-Rezidiv kann somit die Therapie mit Ryeko auch eine erneute Operation vermeiden. Dies wird durch eine bessere Compliance und Langzeitanwendung erreicht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ryeko bietet in der Zweitlinientherapie von Endometriose-Rezidiven die Möglichkeit eine Operation zu vermeiden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

## 5.8 Stellungnahme der BPI-Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	22.03.2024
Stellungnahme zu	Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat (Ryeqo®) Vorgangsnummer 2023-12-01-D-997
Stellungnahme von	<i>BPI e.V.</i>



Stellungnehmer: BPI-Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aktuellen Behandlungszeitpunkt invasive Behandlungsoptionen nicht infrage kommen. Eine adäquate Schmerztherapie soll in beiden Studienarmen angeboten werden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer ist diesen Festlegungen im Dossier nicht gefolgt, sondern hat eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Beschwerdebildes, der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde, der Vortherapien und der Präferenzen der Patientin unter Auswahl von Analgetika (Stufe 1 und Stufe 2 gemäß Stufenschema der Weltgesundheitsorganisation [WHO]), Gonadotropin freisetzendes Hormon (GnRH)-Rezeptoragonisten sowie invasiven Behandlungsoptionen als Vergleichstherapie benannt. Das IQWiG ist der Festlegung des pU in seiner Bewertung nicht gefolgt und hat die vom G-BA bestimmte zVT zugrunde gelegt.</p> <p>Die Festlegung der vom pU gewählten zVT ist mit Blick auf die Vorgaben des § 6 AMNutzenv und Kap. 5 § 6 Verfo sachgerecht. Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in der Indikation Endometriose durch den G-BA entspricht hingegen nicht den Vorgaben des § 6 AMNutzenv resp. des Kap. 5, § 6 Verfo.</p> <p>Die vom G-BA festgelegte zVT steht bereits nicht im Einklang mit § 6 Abs. 3 AMNutzenv und Kap. 5 § 6 Abs. 5 Verfo, wonach für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen ist, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.</p> <p>Für die Bewertung von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Uterusmyom) (Verfahren D-721, BAnz. AT 30.03.2022 B1), also desselben Produkts, wurde als zVT festgelegt eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl einer</p>	<p>Eingriffe im vorliegenden Anwendungsgebiet einen wesentlichen Stellenwert haben, auch wenn diese – insbesondere bei einer vorangegangenen operativen Entfernung der Endometrioseherde – nur mit Zurückhaltung durchgeführt werden sollten. Wenn das vorrangig eingesetzte Dienogest nicht vertragen wird oder zu einem unzureichenden Therapieerfolg führt, gäbe es laut den Stellungnehmern abgesehen von dem zu bewertenden Arzneimittel nur eingeschränkt Therapiealternativen zu operativen Eingriffen, da GnRH-Analoga nur zeitlich begrenzt anwendbar seien.</p> <p>Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern.</p> <p>Dementsprechend wird für die gesamte Zielpopulation des Anwendungsgebiets d.h. für Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, der möglichen Organdestraktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von Dienogest, GnRH-Analoga und operativer Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat festgelegt. Eine Aufteilung der Patientengruppen ist nicht mehr notwendig, da davon ausgegangen wird, dass im Rahmen der patientenindividuellen Therapie die Eignung der einzelnen Patientin für Dienogest geprüft wird.</p>

Stellungnehmer: BPI-Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>symptomorientierten Behandlung [...] und invasiven Behandlungsoptionen.</p> <p>1. Ausschluss chirurgischer Eingriffe</p> <p>Bereits der vom G-BA für dieses Bewertungsverfahren festgelegte Ausschluss chirurgischer Eingriffe als zVT steht nicht mit der normativen Vorgabe in Einklang, für gleiche Arzneimittel auch die gleiche zVT festzulegen.</p> <p>Anders als im Bewertungsverfahren D-721 hat der G-BA hierzu ausgeführt, dass zwar Patientinnen im Anwendungsgebiet grundsätzlich für eine chirurgische Intervention infrage kämen, aber unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Relugolix/E2/NETA eine pharmakologische Therapie ist, davon auszugehen sei, dass vor der Therapieentscheidung für Relugolix/E2/NETA eine chirurgische Intervention (für den Zeitpunkt) ausgeschlossen wurde (vgl. Modul I, S. 11). Warum diese Überlegung hier im Gegensatz zum Bewertungsverfahren D-721 plötzlich angestellt wird, ist völlig unklar und erscheint willkürlich.</p> <p>Ungeachtet der nicht begründeten Abweichung vom Verfahren D-721, ist diese Annahme auch gem. § 6 Abs. 2 S. 2 AMNutzenV unzulässig.</p> <p>Denn danach ist abzustellen auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Damit verbietet sich die Überlegung, in welcher konkreten Behandlungssituation das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden würde.</p> <p>Es ist vielmehr zu fragen, welche Behandlungsoptionen <u>vor</u> Verfügbarkeit des neuen Arzneimittels nach dem allgemeinen Stand der</p>	

Stellungnehmer: BPI-Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>medizinischen Erkenntnisse in Betracht zu ziehen wären. Invasiven Verfahren kommt bei der Behandlung der Endometriose ein bedeutender Stellenwert zu, wie auch aus den Unterlagen zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hervorgeht (vgl. auch Modul 3B, Tabelle 3-1).</p> <p>Damit bleibt festzuhalten, dass unter Beachtung von § 6 Abs.2 S.2 und Abs.6 AMNutzenv und Kap. 5 § 6 Abs.5 Verfo chirurgische Eingriffe als zVT auch für dieses Bewertungsverfahren einzuschließen sind.</p> <p>2. Patientenindividuelle Therapie als zVT</p> <p>Auch die vom pU gewählte patientenindividuelle Therapie als zVT ist mit Blick auf die für das Verfahren D-721 festgelegte zVT und der Vorgabe in § 6 Abs. 6 AMNutzenv und Kap 5 § 6 Abs. 5 Verfo sachgerecht.</p> <p>Warum der G-BA für das vorliegende Bewertungsverfahren von der Festlegung der zVT im Verfahren D-721 abgewichen ist, wurde nicht dargelegt. Beiden Erkrankungen - Endometriose und Myomen – ist die Wucherung von Gebärmuttergewebe in Reaktion auf erhöhte Östrogenspiegel gemein, die sich in ähnlichen oder gleichartigen Symptomen äußert. Offen bleibt daher, warum im Verfahren D-721 eine patientenindividuelle Therapie und im vorliegenden Fall davon abweichend ein bestimmtes Therapieschema als zVT festlegt wurde. So geht bspw. die S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Endometriose“ davon aus, dass eine individuelle Therapieplanung erforderlich ist, die Beschwerden, Familienplanung und mögliche Organdestruktion berücksichtigt.</p>	

Stellungnehmer: BPI-Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Festlegung der patientenindividuellen Therapie als zVT durch den pU ist daher mit Blick auf die Vorgaben des §6 Abs. 6 AMNutzenV und Kap.5 §6 Abs. 6 VerfO als sachgerecht anzusehen.	





## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI-Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

## 5.9 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.03.2024
Stellungnahme zu	Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Ryeqo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2024 eine Nutzenbewertung zu Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Ryeqo) von Gedeon Richter Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Die Fixkombination Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA in zwei Patientinnengruppen. Für (A) Patientinnen, die für eine Behandlung mit Dienogest in Frage kommen, legt der G-BA Dienogest fest. Für (B) Patientinnen, die nicht (mehr) für eine Behandlung mit Dienogest in Frage kommen, legt der G-BA GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin) fest. Das IQWiG sieht für beide Fragestellungen den Zusatznutzen als nicht belegt an, da die vorgelegten Studien als nicht verwertbar eingestuft werden. Der Hersteller beansprucht hingegen insgesamt einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa-Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

## 5.10 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Endometriose e. V.

Datum	22.03.2024
Stellungnahme zu	Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat (Ryeqo®) Vorgangsnummer 2023-12-01-D-997
Stellungnahme von	<i>Arbeitsgemeinschaft Endometriose e. V.</i> <i>PD Dr. Stefanie Burghaus (Schriftführerin)</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Endometriose e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endometriose ist eine chronische, hormonaktive Erkrankung und braucht eine medikamentöse Langzeittherapie (Chapron et al., 2019, Mechsner 2021).</p> <p>Derzeit zugelassenes Medikament für eine hormonelle Langzeittherapie (Erstlinientherapie) ist Dienogest 2mg (keine histologische Sicherung der Endometriose vorab, keine zeitliche Beschränkung der Einnahme), das bereits bei Endometriosebeschwerden und/oder sonographischen Befunden verschrieben werden kann. In ca. 20% der Fälle ist das Medikament nicht ausreichend wirksam: Ursache ist eine ungenügende ovarielle Downregulation, damit einhergehend kommt es dann zu Zwischenblutungen und Schmerzen, z. T treten auch chronische Schmerzen auch unter einer therapeutischen Amenorrhoe auf. Oft bleibt dann nur die operative Intervention, die aber wenn diese wiederholt durchgeführt wird auch nur zu ungenügender Schmerzreduktion führt, mit hohen Kosten und Risiken verbunden ist (Becker et a., 2017). Ein weiterer Faktor ist die Unverträglichkeit, bei mindestens 5% der Anwenderinnen kommt es zur depressiven Verstimmung bis hin zur Depression.</p> <p>GnRha, die zu einer zentralen Downregulation führen, sind zugelassen und werden als Zweitlinientherapie empfohlen. Diese haben eine zeitliche Beschränkung von 6 Monaten, da sie die Knochendichte reduzieren, die bei einer längeren Anwendung das größte Risiko ist, außer der GnRHa Leuporelin, das mit add back HRT 12 Monate gegeben</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>



Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Endometriose e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden darf. Demzufolge ist eine Anwendung über Jahre nicht zugelassen. Zudem ist eine histologische Sicherung der Endometriose erforderlich.</p> <p>Demzufolge gibt es keine Zweitlinientherapie, die ohne zeitliche Beschränkung und ohne erforderliche histologische Sicherung zugelassen ist und hier sehe ich den Zusatznutzen von Relugolix CT.</p> <p>Grundsätzlich geht man bei Endometriose mehr und mehr zu einer individuellen personalisierten Therapiestrategie über, die die Bedürfnisse der jeweiligen Patientin berücksichtigen muss. Somit ist es erforderlich auch mehrere Medikamente zu Auswahl zu haben, um entsprechend des Nebenwirkungsprofils, aber auch hinsichtlich der Suffizienz entsprechend anpassen zu können. Ziel ist es uneffektive Operationen mit Hilfe einer suffizienten medikamentösen Therapie zu vermeiden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Endometriose e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Aufgrund der genannten Punkte besteht im Vergleich zu Dienogest ein Zusatznutzen für Relugolix/E2/NETA.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: denn Relugolic-CT kann im Gegensatz zu GnRha 1. Ohne histologische Sicherung eingesetzt werden und ist 2. zur Langzeittherapie zugelassen</p>	

## Literaturverzeichnis

Impact of Long-Term Dienogest Therapy on Quality of Life in Asian Women with Endometriosis: the Prospective Non-Interventional Study ENVISIOeN.

Techatraisak K, Hestiantoro A, Soon R, Banal-Silao MJ, Kim MR, Seong SJ, Hidayat ST, Cai L, Shin S, Lee BS.

Reprod Sci. 2022 Apr;29(4):1157-1169. doi: 10.1007/s43032-021-00787-w. Epub 2022 Feb 2.

PMID: 35112299

Effectiveness of dienogest in improving quality of life in Asian women with endometriosis (ENVISIOeN): interim results from a prospective cohort study under real-life clinical practice.

Techatraisak K, Hestiantoro A, Ruey S, Banal-Silao MJ, Kim MR, Seong SJ, Thaufik S, Ahlers C, Shin SY, Lee BS.

BMC Womens Health. 2019 May 16;19(1):68. doi: 10.1186/s12905-019-0758-6.

PMID: 31096979

Endometriosis, an Ongoing Pain-Step-by-Step Treatment.

Mechsner S.

J Clin Med. 2022 Jan 17;11(2):467. doi: 10.3390/jcm11020467

Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. Fertil Steril. 2017 Jul;108(1):125-136. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.004. PMID: 28668150; PMCID: PMC5494290.

Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis.

Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P.

Nat Rev Endocrinol. 2019 Nov;15(11):666-682. doi: 10.1038/s41574-019-0245-z. Epub 2019 Sep 5.

[https://www.ivf-saar.de/media/download/medikamente/enantone\\_gyn.pdf](https://www.ivf-saar.de/media/download/medikamente/enantone_gyn.pdf)  
(Fachinformation: „Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf.“ Sowie „Die Dauer der Anwendung von ENANTONE-GYN Monats-Depot als Monotherapie bei Endometriose beträgt höchstens 6 Monate. Die Therapiedauer kann bis zu 1 Jahr betragen, wenn über den gesamten 1-Jahreszeitraum zusätzlich 5 mg Norethisteronacetat täglich als add-back-Therapie eingesetzt wird.“)

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. April 2024

von 13:30 Uhr bis 14:11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Gedeon Richter Plc. (Gedeon):**

Frau Dr. Mäßen  
Frau Dr. Stengel  
Frau Brozek  
Herr Dr. Hartmann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Organon Healthcare GmbH (Organon):**

Herr Kruse  
Herr Weißflog

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Theramex Germany GmbH (Theramex):**

Frau Langscheidt  
Frau von Wulffen

Angemeldeter Teilnehmender für das **Klinikum Kempten & Immenstadt (Klinikverbund Allgäu):**

Herr Prof. Dr. Felberbaum

Angemeldete Teilnehmender für das **Universitätsklinikum Charité (Charité):**

Frau Prof. Dr. Mechsner

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilität (DGGEF):**

Herr Prof. Dr. Kiesel  
Herr Prof. Dr. Renner

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken  
Herr Dr. Ahrens

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur nächsten mündlichen Anhörung am heutigen Tag; Montag ist wieder Anhörungstag. Wir haben es mit der Bewertung eines neuen Anwendungsgebietes von Relugolix in Kombination mit Estradiol und Norethisteronacetat zu tun. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar dieses Jahres, zu der wir eine ganze Reihe von schriftlichen Stellungnahmen bekommen haben, zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Gedeon Richter, zum anderen von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, hier namentlich von Organon Healthcare GmbH und von Theramex Ireland Ltd., außerdem eine Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, eine Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft für Endometriose in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und eine Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilität .

Zudem haben wir von klinischen Expertinnen und Experten Stellungnahmen bekommen, so von Frau Professor Dr. Sylvia Mechsner vom Endometriosezentrum hier an der Charité sowie von Herrn Professor Dr. Ricardo Felberbaum, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Klinikum Kempten und Klinik Immenstadt. Seitens der Verbände haben wir vom vfa und vom BPI Stellungnahmen bekommen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, damit sie im auch heute wieder geführten Wortprotokoll dokumentiert werden kann. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Frau Dr. Mäßen, Frau Dr. Stengel, Herr Dr. Hartmann und Frau Brozek zugeschaltet. Außerdem sind Frau Professor Mechsner, Herr Professor Kiesel und Herr Professor Renner zugeschaltet. Herr Professor Felberbaum ist angemeldet scheint aber zu fehlen.

Von Organon sind Herr Kruse und Herr Weißflog zugeschaltet, für Theramex sind es Frau Landscheidt und Frau von Wulffen. Vom vfa ist Herr Dr. Rasch zugeschaltet, und für den BPI sind Herr Dr. Wilken und Herr Dr. Ahrens zugeschaltet.

Jetzt gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung einzugehen, und anschließend steigen wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde ein. – Bitte schön, Frau Dr. Mäßen, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Mäßen (Gedeon):** Vielen Dank für die einleitenden Worte, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank auch für die Möglichkeit, unsere Sicht der Dinge heute darzustellen.

Eingangs möchte ich unser Team vorstellen: Frau Brozek und Frau Stengel sind für das Dossier und Fragen dazu verantwortlich, Herr Hartmann ist für die medizinischen Inhalte zuständig. Mein Name ist Jutta Mäßen; ich vertrete den Bereich Marktzugang.

Heute geht es um Relugolix in Kombination mit Estradiol und Norethisteronacetat in der Indikation Endometriose. Der Einfachheit halber spreche ich im Folgenden von der Relugolix-Kombinationstherapie. Die EMA hat am 30. Oktober 2023 die Zulassung der Relugolix-Kombinationstherapie für die Indikation „Symptomatische Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung der Endometriose“ erweitert. Damit gibt es seit vielen Jahren erstmals wieder eine neue Therapieoption zur symptomatischen Behandlung der Endometriose. Die Relugolix-Kombinationstherapie ist bereits zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zugelassen. Der G-BA hat 2022 in dieser Indikation einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

Zuerst möchte ich nun das Krankheitsbild der Endometriose kurz beschreiben: Die Endometriose ist eine chronisch inflammatorische Erkrankung, die durch das Vorkommen von endo-

metriumartigen Zellen außerhalb der Gebärmutterschleimhaut charakterisiert wird. Leitsymptome der Endometriose sind krampfartige, sehr starke und lang andauernde Regelschmerzen sowie chronische zyklische und azyklische Unterbauchschmerzen. Abhängig von der Lage der Läsionen kann es auch zu Blutungsstörungen und Fertilitätsbeeinträchtigungen kommen.

Die durch die Endometriose verursachten Symptome, insbesondere die starken und immer wiederkehrenden Schmerzen, belasten die betroffenen Frauen natürlich sehr. Der Arbeitsalltag, das soziale Leben und die Lebensqualität der Patientinnen sind dadurch deutlich eingeschränkt. Zudem begleitet diese chronisch inflammatorische Erkrankung die betroffenen Frauen meist über die gesamte reproduktive Lebensphase.

Als medikamentöse für die Behandlung der Endometriose in Deutschland zugelassene Therapien standen bisher nur das Gestagen Dienogest und GnRH-Rezeptor-Agonisten zur Verfügung. Auch Analgetika werden häufig eingesetzt, insbesondere zur Behandlung der Schmerzen bei Endometriose. Die operative Entfernung der Endometrioseherde stellt ebenfalls eine wichtige Therapieoption dar. Eine relevante Zahl von Patientinnen erreicht mit den bisherigen Optionen leider keine ausreichende Schmerzfreiheit bzw. bricht die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen frühzeitig ab. Es besteht daher ein hoher Bedarf an einer wirksamen Behandlungsoption, die die Frauen langfristig von endometriosebedingten Schmerzen befreit.

Gemäß den relevanten Leitlinien sollte die Therapieentscheidung immer individuell auf jede Patientin abgestimmt sein und an ihre Bedürfnisse und Lebensumstände angepasst werden. Aus Sicht von Gedeon Richter ist die angezeigte zweckmäßige Vergleichstherapie daher eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Beschwerdebildes, der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde, der Vortherapien und der Präferenzen der Patientin. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie können endometriosebedingte Symptome durch eine medikamentöse Therapie mit Analgetika oder Hormonen oder auch durch operative Eingriffe behandelt werden. Dabei stellen die operativen Eingriffe einen entscheidenden Baustein in der Behandlung der Endometriose dar, und im Rahmen der patientenindividuellen Therapieentscheidung werden auch immer wieder operative Behandlungsoptionen genannt.

Im Modul 4 des Dossiers haben wir die Ergebnisse der beiden randomisierten doppelblinden Phase-III-Studien „Spirit 1“ und „Spirit 2“ und deren metaanalytische Zusammenfassung ausführlich dargestellt. So erreichen die Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie eine deutliche Reduktion der blutungsbedingten Beschwerden, der nichtmenstruellen Beckenschmerzen und der Gesamtbeckenschmerzen. Die funktionelle Beeinträchtigung der Patientinnen durch endometriosebedingte Schmerzen wird signifikant reduziert, und der Analgetikabedarf geht deutlich zurück. Es wird zudem eine spürbare Verbesserung der Lebensqualität erzielt, gemessen mittels des krankheitsspezifischen Endometriosis-Health-Profile-Fragebogens.

Zusammenfassend stellt die Relugolix-Kombinationstherapie für diese Patientinnen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung eine wirksame Behandlungsoption dar, die die Frauen langfristig von endometriosebedingten Schmerzen befreit. – Gerne beantworten wir Ihre Fragen hierzu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Dr. Mäßen. – Erste ganz banale Frage an die Klinikerinnen und Kliniker: Wie wird die Endometriose insbesondere nach vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Therapie im Allgemeinen behandelt?

Frau Mechsner hatte mich ja vor einiger Zeit schon mal darüber aufgeklärt, dass auch nach vorangegangener chirurgischer Therapie dann irgendwann wieder Endometriose auftreten kann. Das war damals eine Neuigkeit für mich; ich hatte mich aber auch nicht so intensiv damit

beschäftigt. Vielleicht können Sie uns da mal eine Einordnung geben. – Ich würde dann auch mit Ihnen anfangen, Frau Mechsner, wenn Sie vielleicht beginnen würden.

**Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité):** Ja, sehr gern, vielen Dank. – Man muss einfach sagen: Früher ist man das immer sehr intensiv operativ angegangen. Aber wir haben eine extrem hohe Rezidivrate von zehn Prozent pro Jahr, wenn nicht nachfolgend eine adjuvante hormonelle Therapie erfolgt, und dies ist leider auch in den letzten Jahren und Jahrzehnten sehr inkonsequent durchgeführt worden. Da gibt es eben wenig Alternativen – auch das Dienogest ist noch nicht so sehr lange zugelassen –, keine richtig guten Therapieoptionen, um wirklich eine Langzeittherapie daraus zu machen, auch, um die chronische Schmerzsensitivierung zu vermeiden.

Nicht nur deshalb, weil es zu Rezidiven kommt, also zum Wiederauftreten von Endometrioseläsionen, sondern auch, weil die Frauen zudem oft eine ganz chronifizierte Schmerzsituation haben, die zum einen die zyklischen Schmerzen, aber zum anderen on top auch noch azyklische Schmerzen, chronische Schmerzen umfasst, nimmt die Besonderheit, dass wir wirklich eine effiziente Langzeittherapie brauchen, einen immer größeren Stellenwert ein. Tatsächlich sind unter dem Dienogest – das ist auch eine sehr gute Option, um eine therapeutische Amenorrhoe zu erreichen; das ist nämlich das A und O – nicht alle Patientinnen schmerzfrei, sodass sie quasi eine Eskalation brauchen.

Da hatten wir dann die GnRH-Analoga. Dort gibt es die Option, in diesem Sinne künstliche Wechseljahre einzuleiten. Dazu brauchte man aber a) immer eine histologische Sicherung, und b) ist es aufgrund der Hypo-Östrogen-Situation keine Langzeitoption, weil es dann eben die Knochendichte vermindert. Deswegen sind die GnRH-Analoga nicht länger als sechs Monate zugelassen bzw. brauchen eine Add-back-Therapie, die dann in Off-Label-Use angewandt wird.

Von daher ist es tatsächlich eine weitere Therapieoption, hier mit einem Antagonisten in Kombination mit einer Add-back-Therapie, die bereits integriert ist, ein weiteres Medikament zur Verfügung zu stellen, das sicher ist und für die Langzeitanwendung etabliert ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Mechsner. – Vielleicht Herr Professor Kiesel, Herr Professor Renner ergänzend oder weiterführend?

**Herr Prof. Dr. Kiesel (DGGEF):** Ja, ich kann vielleicht ergänzen. Diese Therapie ist ebenfalls eine orale Therapie; das ist ja auch für die Compliance ein ganz wesentlicher Aspekt. Man muss bedenken, dass Patienten eine Vielzahl von Problemen haben und jede weitere Einschränkung auch die Langfristigkeit der Compliance einschränkt. Hier haben wir es häufig mit jungen Patientinnen zu tun, die auch späteren Kinderwunsch haben, und wenn wir riskieren, dass Organe eben durch diese chronische Entzündung beschädigt sind, dann lässt sich das nicht wieder rückgängig machen.

Insofern glaube ich, dass diese GnRH-Antagonisten mit der festen Add-back-Therapie dazu führen, dass die Compliance viel besser ist. Bei Patientinnen mit diesen Hitzewallungsproblemen und menopausalen Beschwerden unter alleinigen GnRH-Agonisten kommt es dazu, dass die Patientinnen häufig die Therapie absetzen.

Man muss vielleicht auch sagen, dass die Dienogest-Therapie, die sehr effizient ist, häufig mit Nebenwirkungen einhergeht, ähnlich wie bei Pillen, also oralen Kontrazeptiva. So haben Patienten unter Dienogest häufig psychische Veränderungen, sodass immer wieder eine Zweitlinientherapie erforderlich ist, um da langfristig gute Therapieerfolge zu erzielen und auch Operationen zu vermeiden. Das ist ja ganz wesentlich, weil es bei jungen Patienten manchmal eine Vielzahl von Operationen kommen kann, und das wollen wir auch vermeiden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Kiesel. – Herr Professor Renner.



**Herr Prof. Dr. Renner (DGGEF):** Es ist schon sehr, sehr viel und eigentlich fast alles von meinen beiden Vorrednern gesagt.

Ein kleiner Punkt fällt häufig unter den Tisch, und das ist die Unverträglichkeit gegen Hormone. Herr Kiesel hat gerade schon von Nebenwirkungen von Dienogest gesprochen. Aber wir als Endometriose-Experten sehen doch sehr, sehr häufig, dass verschiedene Pillenpräparate, dass Gelbkörperhormonpräparate nicht vernünftig vertragen werden. Eine richtige Erklärung dafür gibt es eigentlich nicht, wenn ich ganz ehrlich bin.

Das heißt, man kann nicht so richtig greifen, warum das so ist. Aber deswegen ist es für mich auch so wichtig, und deswegen bin ich heute hier, weil ich der Meinung bin: Wir brauchen Alternativen zur klassischen Pille, wir brauchen Alternativen zum klassischen Gelbkörperhormon, und da ist natürlich eine Pille in Tablettenform wirklich das, was wir sehr, sehr vielen Patienten anbieten wollen und können, eine optimale Lösung.

Ich glaube – das haben die Erfahrungen der letzten Monate auch in der Sprechstunde gezeigt – , so etwas wird deutlich besser angenommen und dann auch besser vertragen als die klassischen Hormontherapien, die bisher auf dem Markt waren. Wir haben sicherlich Unmet Needs und in der Endometriosetherapie mit Relugolix-Kombinationstherapie auch weiterhin Unmet Needs; aber wir haben einen zusätzlichen Baustein, den wir in der Zukunft bei sehr vielen Patienten anwenden müssen und anwenden werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Renner. – Dann schaue ich in die Runde: Fragen! – Patientenvertretung, Bänke, IWQiG? – Frau Kunz, GKV-Spitzenverband, bitte.

**Frau Dr. Kunz:** Ich habe tatsächlich eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. In der Studie waren 65 Prozent der Patienten nicht hormonell vorbehandelt. Kann man davon ausgehen, dass all die Patienten vorher eine chirurgische, also eine invasive Therapie hatten? Das wäre die eine Frage dazu. Und die andere Frage: Warum waren denn die Patienten nicht für Dienogest geeignet?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer vom pU kann dazu etwas sagen? Ansonsten würde ich die Professores fragen. – Frau Stengel, bitte.

**Frau Dr. Stengel (Gedeon):** Ich kann vielleicht mal anfangen, und dann können meine Kollegen gerne ergänzen.

In unserer Studie waren 82 Prozent der Patientinnen auch schon chirurgisch vorbehandelt; das wurde erfasst, und das hatten wir so auch im Modul 4 dargestellt. Vielleicht muss man noch bedenken: Auch 60 Prozent der Patientinnen waren medikamentös vorbehandelt. „Medikamentös vorbehandelt“ meint jetzt hier nicht nur hormonelle Therapieoptionen, sondern auch andere Therapieoptionen, beispielsweise Analgetika.

Zudem muss man bei einer internationalen Studie natürlich auch noch sagen: Wir hatten ungefähr 20 Prozent der Patientinnen, die in Nordamerika behandelt wurden, und dort ist Dienogest als Monotherapie nicht zugelassen, was unter anderem erklärt, warum nicht alle Patientinnen Dienogest bekommen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gibt es dazu noch Ergänzungen? – Das sehe ich nicht. – Frau Kunz, beantwortet das Ihre Frage?

**Frau Dr. Kunz:** Ich würde nur noch mal ganz kurz rückfragen: Also, die 65 Prozent sind dann praktisch alle chirurgisch vorbehandelt? So kann ich das verstehen; Sie haben es nicht so direkt beantwortet.

**Frau Dr. Stengel (Gedeon):** Genau. Also, um die 60 Prozent der Patientinnen waren sowohl chirurgisch als auch medikamentös vorbehandelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Frau Kunz? – Und was war mit den 82 Prozent?

**Frau Dr. Stengel (Gedeon):** Die 82 Prozent sind chirurgisch vorbehandelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nur chirurgisch, ja; okay.

**Frau Dr. Kunz:** Ich würde nur noch kurz rückfragen. Das heißt, unter den 65 Prozent der Patienten waren schon Patienten, die nicht hormonell vorbehandelt waren. Also, die waren ja alle nicht vorbehandelt. Da waren Patienten, die praktisch für Dienogest infrage gekommen wären?

**Frau Dr. Stengel (Gedeon):** Ich ergänze: Es war so, dass 35 Prozent der Patientinnen bereits eine hormonelle Therapie bekommen hatten. Von diesen Patientinnen haben wiederum 25 Prozent bereits ein Gestagen bekommen und offensichtlich auf dieses Gestagen nicht ausreichend angesprochen; ansonsten hätten sie an der Studie nicht teilgenommen. Hier ist einfach das Problem, dass nicht alle Patientinnen auf Gestagene ansprechen, also diese Gestagenresistenz, und dann kommt natürlich Relugolix ins Spiel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kunz?

**Frau Dr. Kunz:** Ja. – Also, ich fasse noch mal zusammen: Hinsichtlich der 65 Prozent weiß man nicht, wie viele noch für eine Therapie mit Dienogest infrage gekommen wären. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Der pharmazeutische Unternehmer hat in seiner Stellungnahme und auch in seinem Eingangsstatement noch einmal deutlich gemacht, dass die chirurgischen Maßnahmen eine Rolle spielen. Sie sind eben als Kliniker nochmals darauf eingegangen.

Jetzt noch die Nachfrage: 82 Prozent der Patienten hatten ja schon eine chirurgische Maßnahme. Sind das trotzdem Patienten, die dann noch mal gegebenenfalls für eine chirurgische Maßnahme infrage kämen? Das ist jetzt eine Frage an die Kliniker. Also, würde man das in der Praxis machen, dass man erneut eine chirurgische Maßnahme anwendet, wenn man schon mal eine eingesetzt hat und die möglicherweise fehlgeschlagen ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Winken Sie! – Jawohl; als Erster hat Herr Kiesel gewunken.

**Herr Prof. Dr. Kiesel (DGGEF):** Ja, ich will es ja richtig sagen, Frau Bickel: Die Patienten kommen erneut infrage, sogar wiederholt infrage. Häufig werden die Nebenwirkungen dieser Therapien für die Patienten so deutlich, dass dann, wenn es keine Alternative gäbe, eine operative Therapie erneut infrage käme; sogar mehrfach wird das durchgeführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Mechsner.

**Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité):** Ja, wobei man wirklich sagen muss: Je häufiger operiert wird, desto weniger gut ist der Erfolg. Ich habe nun ein Zentrum, wo sehr, sehr viele Patientinnen mit einer langen Leidensgeschichte und schon mehrfach durchgeführten Operationen vorstellig werden. Dann ist tatsächlich die suffiziente Hormontherapie eine ganz wichtige Basis.

Wir haben zum Beispiel sehr viele Patientinnen, die wir wirklich mit den GnRH-Analoga behandeln mussten, weil es das A und O ist, diese hormonelle Situation in den Griff zu bekommen. Sehr häufig haben wir mit jungen Frauen zu tun, und wir versuchen, die Operationen organerhaltend durchzuführen. Das heißt, die Gebärmutter soll erhalten bleiben, die Eierstöcke natürlich auch. Das ist etwas, wofür wir in einer chronifizierten Schmerzsituation wirklich ein Konzept einer hormonellen Langzeittherapie brauchen, weil es nichts bringt, dann immer wieder zu operieren. Wir müssen also eigentlich davon wegkommen, zu schnell, zu häufig die Operationen zu machen, und müssen die Behandlung mehr im Sinne einer chronischen Erkrankung mit einem multimodalen Therapiekonzept gestalten, weil Ersteres nicht nachhaltig ist und sich auch nicht bewährt hat. Da ist international wirklich ein Umdenken erfolgt, dass wir eben nicht einfach wieder die OP für

einen kurzfristigen Therapieerfolg nehmen und die Frauen dann nach kurzer Zeit wieder dieselben Probleme haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Renner, haben Sie noch Ergänzungen?

**Herr Prof. Dr. Renner (DGGEF):** Ich habe nichts hinzuzufügen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Wir haben diese zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt – Sie haben sie sicherlich in der Nutzenbewertung gesehen –, wobei wir eben die OP nicht aufgeführt haben. Es ist jetzt noch einmal die Frage an die Kliniker, ob das aus ihrer Sicht so korrekt gebildet wurde.

**Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité):** Vielleicht kann ich dazu noch etwas sagen. Endometriose ist eine Erkrankung, die zunächst einmal symptomatisch ist. Viele fangen mit einer First-Line-Hormontherapie an, zum Beispiel mit Dienogest oder auch einer kombinierten Pille, und erreichen damit eine therapeutische Amenorrhoe.

Hat eine Patientin darunter weiterhin Beschwerden und hatte noch keinerlei operative Therapien, dann kommt auch die OP durchaus als nächster Schritt infrage bzw. muss man auch ein bisschen schauen: In welcher Situation ist diese junge Frau? Wann möchte sie schwanger werden? Möchte sie das vielleicht erst in ein oder zwei Jahren? Dann kann man jetzt mit dem neuen Medikament an dieser Stelle tatsächlich überlegen, noch einmal eine Second-Line-Hormontherapie zu versuchen, bevor man operiert, oder man operiert. Nach einer Operation kann man auch wieder versuchen, mit Dienogest oder mit Gestagenen einzusteigen, es sei denn, sie vertragen das nicht, wie Herr Renner sehr richtig sagt. Die Gestagene führen nicht selten zu Stimmungsschwankungen. Vielleicht kann Herr Renner das nicht so gut verstehen, aber Frauen, die PMS haben, leiden manchmal sehr darunter.

Du meinst, es gibt wenig Erklärung, warum das so schlecht vertragen wird; aber Gestagene können durchaus Nebenwirkungen auf die Psyche haben. Das ist nicht immer nur so einfach zu ertragen, weshalb man da durchaus auch wegen Nebenwirkungen oder aber wegen Schmerzen eine andere Therapieoption haben sollte. So muss man sich das vorstellen, dass man da verschiedene Optionen haben kann.

Gerade dann, wenn Frauen mit Rezidiven kommen, wenn beispielsweise eine Patientin von Herrn Renner bei mir vorbeischaute, die letztes Jahr bei ihm eine supergute OP hatte, deren OP-Bericht und Histologiebefund ich lese und bei der alles tiptopp operiert ist, sie aber trotzdem Schmerzen hat, dann würde ich sie ja nicht noch mal operieren – das macht gar keinen Sinn –; vielmehr muss man dann zum Beispiel eine andere Eskalation der Hormontherapie und der multimodalen Therapie versuchen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bevor ich Frau Bickel das Wort zu einer Nachfrage gebe, würde ich zunächst Herrn Professor Renner das Wort geben, weil ich bei ihm eine Stimmungsschwankung optisch wahrnehme. – Bitte schön, Herr Renner.

**Herr Prof. Dr. Renner (DGGEF):** Ich mache es kurz. Ich wollte nur meinen Senf dazugeben, dass ich das sehr wohl verstehe und etwas missverstanden wurde, gerade ob der Nebenwirkungen von Hormonen, und das nur klarstellen wollte: Es gibt Nebenwirkungen von Hormonen; auch Stimmungsschwankungen zählen dazu.

Sylvia, ich meinte, dass man manchmal nicht fassen kann, warum das eine Hormon andere Nebenwirkungen als das andere Hormon hat. Das wollte ich nur klarstellen, damit es nicht im Protokoll heißt, der Renner hätte gesagt, dass – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles klar. – Jetzt noch mal Frau Bickel, Nachfrage.

**Frau Bickel:** Wann kommen denn nun die GnRH-Analoga ins Spiel? Ich habe jetzt wahrgenommen, Dienogest oder andere Gestagene, dann OP; aber wir haben ja eine

Gruppe 2 gebildet, die wir GnRH-Analoga genannt haben. Spielt sie jetzt eine Rolle, ja oder nein? Das ist mir jetzt noch nicht so richtig klar.

(Frau Prof. Dr. Mechsner: Darf ich etwas sagen?)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe jetzt als Ersten Herrn Kiesel; dann folgt Frau Mechsner.

**Herr Prof. Dr. Kiesel (DGGEF):** Im Prinzip war lange Zeit auch klassisch der Einsatz so, wie Sie sagen, Frau Bickel. Es ist also durchaus eine Alternative als Second-Line-Therapie; nur hat es sich nicht sehr gut bewährt. Das war das Problem, und deshalb muss eine Substanz mit einer besseren Add-back-Therapie her, und natürlich sind auch die Vorteile einer oralen Anwendung nicht zu vernachlässigen. Das ist ganz wesentlich. Man müsste das also auch damit beziehungsweise, wie Sie auch vorher richtig sagten, mit einer Operation vergleichen, die es zu vermeiden gilt.

Insofern hatten die GnRH-Agonisten, die ja schon länger auf dem Markt sind, den Nachteil, dass sie gar keine feste Add-back-Therapie hatten, und damit wurde es häufig auch alleine verwendet, mit vielen Nebenwirkungen, sodass es auch selten genommen wurde, in der letzten Zeit viel, viel weniger als während der Einführung. Auch die Verordner wussten nicht, welche Add-back-Therapie jeweils einzusetzen ist, weil es eine Vielzahl gab, und somit wurde es auch selten gemacht. Also, die Unsicherheit bestand auf allen Seiten. Jetzt gibt es diese fixe Therapie, und deshalb hat es diesen Vorteil. Das ist ganz wesentlich bei dem Vergleich zu den Agonisten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt Frau Mechsner.

**Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité):** Ich will noch mal ergänzen: Die GnRH-Analoga sind für eine Langzeittherapie nicht zugelassen; sie sind für ein halbes Jahr zugelassen, maximal ein Jahr. Anschließend müssen wir eigentlich etwas anderes nehmen, es sei denn, man wendet sie im Off-Label-Use weiterhin an, mit dieser Add-Back-Therapie, die auch Off-Label-Use ist; zudem müssen es monatliche Spritzen sein. Also, das ist in der Anwendung wirklich noch mal etwas ganz anderes.

Ich habe sie auch viel benutzt, ich sehe auch wirklich den Bedarf, weil wir viele Patientinnen mit chronischem Schmerz haben, die in der Tat eine Eskalationsoption brauchen. Das wäre jetzt mit Relugolix – als Tablette und schon in der Langzeitanwendung zugelassen – anders. Außerdem braucht man für die Relugolix-Anwendung nicht zwingend eine histologische Sicherung. Bei GnRH-Analoga brauchten wir eigentlich immer erst einmal eine OP, bevor wir sie anwenden durften.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, Frage beantwortet? Nachfrage?

**Frau Bickel:** Ja, noch mal ganz kurz. Wir müssen ja die Situation bewerten, bevor das Relugolix eine Rolle spielt. Ich nehme jetzt zumindest in dem, was Sie sagen, wahr: Als Erstes kommt Dienogest, und dann kommt das Relugolix, also in der Kombination. Das ist das, was Sie uns jetzt gerade sagen, wie jetzt der Therapiealgorithmus aussieht.

Aber was wäre denn gewesen, wenn das Relugolix in der Kombination noch nicht auf dem Markt gewesen wäre? Diese Frage müssen wir erst einmal für die zweckmäßige Vergleichstherapie beantworten. Da haben wir für die Ersten, also diejenigen, die noch kein Dienogest-Therapie haben und für die dieses Medikament infrage kommt, Dienogest bestimmt und für die anderen eben GnRH-Analoga, Da ist eben die Frage: Ist diese zVT, die zweckmäßige Vergleichstherapie, so korrekt bestimmt? Also, Sie sagen für mich immer, die Therapie besteht aus Dienogest und danach eben dieser neuen Kombination. Aber die Frage lautet: Welche Alternative hätte man denn gehabt, wenn man dieses Relugolix noch nicht gehabt hätte?

**Herr Prof. Dr. Renner (DGGEF):** Frau Bickel, vielleicht kann ich für meine Vorredner antworten, wobei sie das auch gerade schon mitgeteilt haben. Das ist genau das Dilemma, in dem wir als

Behandler stecken. Wir haben nichts Langfristiges, und wir probieren und experimentieren. Das ist das Dilemma der Endometriose-Patienten, die über verschiedene Pillenpräparate, über eventuell kurzfristig angewandtes GnRH dann wieder im Operationsaal landen. Das ist genau das Problem.

Und ja, GnRH kurzfristig ist eine Vergleichstherapie; aber wir als Behandler stehen dann nach sechs Monaten genau wieder an den Punkt, Folgendes zu fragen: Was machen wir denn jetzt? Hat sie Dienogest gehabt, kriegt sie GnRH sechs Monate? Gehen wir wieder zurück auf Dienogest, gehen wir auf etwas anderes zurück, oder warten wir ab?

Das heißt, als aktueller Status vor Relugolix-Kombinationstherapie waren wir genau in diesem Dilemma: Wir hatten eigentlich nur eine zugelassene Therapie – das war Dienogest – und die GnRH als vorübergehende Überbrückung bei massiven Schmerzen über sechs Monate. Aber wir haben sonst nichts anderes gehabt und haben dann – das darf man schon so sagen – als Behandler wirklich experimentiert, probiert und – ich komme zu meiner Aussage zurück – uns gewundert, warum man mal hier, mal da weniger Nebenwirkung zu verzeichnen hatte, und sicherlich auch viel zu viel operiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt noch Frau Stengel vom pU.

**Frau Dr. Stengel (Gedeon):** Folgendes, wenn ich hier noch ergänzen darf: Ich glaube, aus den Aussagen der Experten wurde schon deutlich, dass man in der Erstlinie Dienogest einsetzt und dann eigentlich die nachfolgende Therapieentscheidung patientenindividuell geschehen muss, also dass man, wie Frau Mechsner auch meinte, schauen muss: Wie alt ist diese Patientin? Wie schaut ihre Familienplanung aus? Das ist ein Punkt, der aus unserer Perspektive bei der zVT-Bestimmung so nicht berücksichtigt wurde, aber berücksichtigt werden sollte, weil das eben ein Anwendungsgebiet ist, in dem die Präferenzen der Patientin einfach entscheidend sind.

Auch bei dem Punkt mit den OPs muss man einfach sagen: Wenn ich für die Therapie überhaupt nur drei Optionen habe, dann muss ich, auch wenn es für die Patientin natürlich irgendwie nicht die präferierte Therapieoption ist, diese OPs angesichts dessen, dass ich weniger Therapieoptionen habe, als Option einfach auch mit benennen. Der Ausschluss der OPs ist aus unserer Sicht auch so nicht nachvollziehbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt noch mal Frau Bickel: Ist Ihre Frage jetzt zumindest einigermaßen beantwortet? – Dann Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Jetzt auch noch einmal dazu. Für uns hat sich die Frage nach dem Stellenwert der operativen Verfahren gestellt. Ich habe Frau Mechsner gerade so verstanden, dass man es eigentlich vermeiden möchte. Jetzt war noch mal die Sache, dass die Patienten, die nicht für GnRH-Analoga infrage kommen, dann eigentlich ein operatives Verfahren kriegen. Aber das Label sagt ja auch „mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung“. Bei uns besteht jetzt also eher ein bisschen Verwirrung hinsichtlich des Stellenwertes, oder wir haben da etwas falsch verstanden. Also, es ist mir jetzt noch nicht ganz klar. Dass man an dieser Stelle natürlich eine PIT machen möchte, ist schon klar. Aber wir sehen schon, dass die operativen Verfahren auch einen Stellenwert haben können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte sich dazu äußern? – Frau Mechsner.

**Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité):** Noch einmal: Endometriose ist wirklich chronisch und begleitet die Frauen über viele Jahre. Wir möchten dahin kommen, dass wir eine Operation einmal gut planen und dann auch durchführen, und im weiteren Verlauf möchten wir nicht unbedingt noch mal operative Therapien anwenden, wenn es nicht sein muss. Es gibt natürlich Situationen, da muss das sein. Aber wenn keine Organbefunde vorliegen, wie es eben meistens der Fall ist, sondern wir davon ausgehen, dass am Uterus oder Bauchfell wieder Herde aufgetreten sind, dann sollten eben Operationen vermieden werden, es sei denn, man möchte eine Gebärmutterentfernung machen. Von daher ist es schon ein Baustein in unserem

Management, und das ist heutzutage sehr, sehr individuell. Es ist schon so, dass wir auch durch eine Operation zum Beispiel die Kinderwunschsituation verbessern können.

Wenn mir eine junge Frau sagt: „Ich habe erst in zwei Jahren Kinderwunsch“, dann macht jetzt eine OP zum Beispiel gar keinen Sinn, weil der Effekt einer Operation zum Beispiel nur ein Jahr anhält, was den Kinderwunsch angeht. Das heißt, ich könnte in solch einer Situation – schmerzgeplagte Patientin unter Gestagenen – jetzt Relugolix CT ohne histologische Sicherung anbieten, und ich kann sie noch weiter ziehen, bis sie dann gerne ihren Kinderwunsch umsetzen möchte. Entweder sie wird dann schwanger, oder ich operiere dann. Das ist also ein ganz wesentlicher Baustein in der Begleitung von jungen Frauen, die auch Beratung hinsichtlich der Fertilitätserhaltung brauchen.

Gerade was Zysten angeht, Zysten an den Eierstöcken: Wenn man da einmal operiert, dann ist tatsächlich die Eizellreserve so reduziert, dass dies ein richtiges Problem für den weiteren Verlauf bei einer jungen Frau sein kann. Wenn zum Beispiel eine 25-Jährige eine Zystenoperation erhält, dann muss sie danach ihren Kinderwunsch eigentlich bald umsetzen. Wenn sie das erst Ende 30 machen möchte, dann ist die Eizellreserve durch die OP in den Zwanzigern so reduziert, dass sie das gar nicht mehr kann.

Also, das sind große Dimensionen, über die wir uns im Moment im Blick auf Endometriosepatientinnen unterhalten, und das kann man gar nicht alles in einen Topf werfen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzungen von Herrn Kiesel oder von Herrn Renner? – Keine? – Okay. – Dann noch mal Frau Teupen: Frage beantwortet?

**Frau Teupen:** Ich hoffe es, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Dann weitere Fragen, bitte! – Ich sehe niemanden mehr.

Dann gebe ich Frau Dr. Mäßen oder wem auch immer vom pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Gelegenheit, aus Ihrer Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen, und anschließend würden wir diese Anhörung beenden. – Frau Mäßen.

**Frau Dr. Mäßen (Gedeon):** Erst einmal sage ich vielen Dank für die heutige konstruktive Diskussion. Ich denke, es ist deutlich geworden, dass die Relugolix-Kombinationstherapie eine Lücke in der Behandlung der endometriosebedingten Symptome schließt. In Studien konnten wir zeigen, dass die Relugolix-Kombinationstherapie eine deutliche Reduktion der Schmerzen und der damit einhergehenden funktionellen Beeinträchtigungen durch die Endometriose bewirkt und dass die Relugolix-Kombinationstherapie weiterhin zu einer deutlichen Reduktion des Analgetikabedarfs und zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führt.

Die Kernthemen, die wir heute in der Anhörung erörtert haben, waren die Rolle der OPs und der GnRH-Analoga. Ich denke, es ist klar geworden, dass mit der Relugolix-Kombinationstherapie nun wirklich eine wirksame, sichere und langfristige Therapieoption zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit medikamentöser oder chirurgischer Vorbehandlung vorliegt. – Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie und Ihr Team uns Fragen beantwortet haben, Dank auch an Frau Mechsner, an Herrn Kiesel und an Herrn Renner für ihre Expertise.

Somit können wir an dieser Stelle diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:11 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*wird eingefügt*



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2022-B-296 Relugolix-E2-NETA**



**I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA**

**Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat  
[Zur Behandlung von Endometriose-assoziierten Schmerzen]**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Operative Entfernung der Endometrioseherde

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Nutzenbewertungen nach §35a SGB V vor.

Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung der Endometriose des Uterus (Beschluss vom 16.03.2017)

*Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse (AM-RL, Anlage III):*

- 6. Analgetika, Antiphlogistika oder Antirheumatika in fixer Kombination mit anderen Wirkstoffen, -ausgenommen Kombinationen aus einem Analgetikum mit Naloxon
- ausgenommen Kombinationen aus einem nichtsteroidalen Antirheumatikum mit einem Protonenpumpenhemmer bei Patienten mit hohem gastroduodenalen Risiko, bei denen die Behandlung mit niedrigeren Dosen des NSAR und/oder PPI nicht ausreichend ist
- 13. Antidysmenorrhöika,
  - ausgenommen Prostaglandinsynthetasehemmer bei Regelschmerzen,
  - ausgenommen systemische hormonelle Behandlung von Regelanomalien

*Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (AM-RL, Anlage I):*

**I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA**

**Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat  
[Zur Behandlung von Endometriose-assoziierten Schmerzen]**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

	3. Acetylsalicylsäure und Paracetamol nur zur Behandlung schwerer und schwerster Schmerzen in Co-Medikation mit Opioiden.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Relugolix/E2/NETA Ryeqo <sup>®</sup>	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Ryeqo ist indiziert zur Behandlung mäßiger bis starker Schmerzen von Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde.
<b>Gestagene</b>	
Dienogest G03DB08 z.B. Visanne <sup>®</sup> 2 mg	Behandlung der Endometriose.
Chlormadinon G03 DB 06 Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM <sup>®</sup>	[...] - unregelmäßige Zyklen und Menstruationsbeschwerden, z. B. Oligomenorrhoe, Polymenorrhoe, Hypermenorrhoe, Zwischenblutungen, prämenstruelle Schmierblutungen und <b>Dysmenorrhoe</b>
<b>Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRH-Analoga)</b>	
Goserelin L02A E03 z.B. Zoladex <sup>®</sup> Gyn	Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf.  Präoperative Endometriumabflachung vor geplanten operativen, hysteroskopischen Eingriffen, z. B. Endometriumablation oder Resektion.  <i>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation: [...] Die Behandlung der Endometriose sollte 6 Monate nicht überschreiten, da über einen längeren Zeitraum noch keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen. Die Behandlung sollte nicht wiederholt werden, aufgrund des Verdachts der Schädigung der Knochendichte. Bei Patientinnen, die Goserelin zur Behandlung der Endometriose erhalten, konnte durch eine Hormonersatztherapie (tägliche Einnahme von Östrogen und Progestagen) die Schädigung der Knochendichte und die vasomotorischen Symptome reduziert werden. Zoladex<sup>®</sup> Gyn darf nicht angewendet werden: [...] bei Kindern;</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Buserelin L02AE01 z.B. Metrelef®</p>	<p>Endometriose Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der Hormonbildung der Eierstöcke angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf.</p> <p><i>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation: [...] Die Behandlung dauert in der Regel 6 Monate und sollte 9 Monate nicht überschreiten. Die Anwendung von METRELEF ist bei Kindern nicht indiziert.</i></p>
<p>Leuprorelin L02AE z.B. Trenantone-Gyn®</p>	<p>Trenantone-Gyn wird bei weiblichen Erwachsenen in folgenden Indikationen angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der Hormonbildung in den Eierstöcken angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf.</li> </ul> <p><i>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation: [...] Die Dauer der Anwendung ist auf einen Zeitraum von 6 Monaten zu begrenzen.</i></p>
<p>Triptorelin L02AE04 z.B. DECAPEPTYL Gyn 3,75</p>	<p>Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf.</p> <p><i>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation: [...] Wegen der möglichen Wirkung auf die Knochendichte sollte die Behandlungsdauer 6 Monate nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).</i></p>
<p>Nafarelin H01CA02 z.B. Synarela</p>	<p>Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf.</p> <p><i>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation: [...] Die Anwendungsdauer darf 6 Monate nicht überschreiten. Kommt es nach einem 6-monatigen Behandlungszyklus erneut zu Endometrioseerscheinungen und sollte eine weitere Therapie mit Synarela erwogen werden, muss gesichert sein, dass sich die Knochendichte im Normalbereich befindet. Über eine wiederholte Endometriosebehandlung mit Synarela liegen keine ausreichenden klinischen Daten vor. Sie kann deswegen nicht empfohlen werden.</i> <i>Synarela darf nicht angewendet werden: [...] bei jungen Erwachsenen (&lt; 18 Jahre);</i></p>
<p><b>Opioid Analgetika<sup>1</sup></b></p>	
<p>Morphin N02AA01</p>	<p>Starke und stärkste Schmerzen.</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Morphin Merck®	
Hydromorphon N02AA03 Hydromorphon-HCl Hormosan	Behandlung von starken Schmerzen.
Oxycodon N02AA05 Oxycodon-HCl AbZ	Starke Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika angemessen behandelt werden können.
Oxycodon/Naloxon N02AA55 Oxycodon comp.- AbZ Retardtabletten	Starke Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika ausreichend behandelt werden können. Der Opioidantagonist Naloxon ist enthalten, um einer Opioid-induzierten Obstipation entgegenzuwirken, indem er die Wirkung des Oxycodons an den Opioidrezeptoren lokal im Darm blockiert.
Dihydrocodein N02AA08 DHC 60 mg/90 mg/120 mg Mundipharma®	60 mg: mittelstarke Schmerzen. 90 mg: mittelstarke Schmerzen. 120 mg: mittelstarke bis starke Schmerzen.
Fentanyl N02AB03 Fentanyl AbZ Matrixpflaster	<u>Erwachsene</u> Fentanyl - 1 A Pharma wird angewendet zur Behandlung starker chronischer Schmerzen, die eine kontinuierliche Langzeitanwendung von Opioiden erfordern. <u>Kinder</u> Langzeitbehandlung starker chronischer Schmerzen bei Kindern ab 2 Jahren, die bereits eine Opioid-Therapie erhalten.
Buprenorphin N02AE01 Buprenorphin AWD® Matrix	Mäßig starke bis starke Tumorschmerzen und starke Schmerzen bei ungenügender Wirksamkeit nicht-opioider Schmerzmittel. Buprenorphin AWD® Matrix ist zur Behandlung akuter Schmerzen nicht geeignet.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Transdermales Pflaster	
Pethidin N02AB02 Dolcontral®	Starke Schmerzen
Piritramid N02AC03 Piritramid-hameln 7,5 mg/ml	Starke und stärkste Schmerzen.
Tapentadol N02AX06 Palexia retard® oder  Palexia® Akutschmerz	<p>Palexia retard ist indiziert für die Behandlung starker, chronischer Schmerzen bei Erwachsenen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können.</p> <p>Oder</p> <p>Palexia ist indiziert für die Behandlung mäßig starker bis starker, akuter Schmerzen bei Erwachsenen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können.</p>
Levomethadon N02AC06 Levomethadon- neuraxpharm® Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Starke Schmerzen
Codein R05DA04 codi OPT®	Codein ist indiziert für Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung von akuten mäßig starken Schmerzen, für die angenommen wird, dass sie durch andere Analgetika wie z. B. Paracetamol oder Ibuprofen (alleine) nicht gelindert werden.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Paracetamol, Codein N02AJ06 Gelonida® Schmerztablette	Gelonida Schmerztabletten sind indiziert für Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung von akuten mäßig starken Schmerzen, für die angenommen wird, dass sie durch andere Analgetika wie z. B. Paracetamol oder Ibuprofen (alleine) nicht gelindert werden
<b>Andere Opioide<sup>1</sup></b>	
Tramadol N02AX02 Tramabeta long	Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzen.
Meptazinol N02AX05 Meptid®	Mittelgradige bis starke Schmerzen verschiedener Ursachen.
Tilidin/Naloxon N02AX01 Tilicomp beta	Zur Behandlung starker und sehr starker Schmerzen.
Tramadol/Paraceta mol N02AJ13 ZALDIAR®	Tramabian ist angezeigt zur symptomatischen Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzzuständen. Die Einnahme von Tramabian sollte auf Patienten beschränkt werden, deren mäßig starke bis starke Schmerzen eine Behandlung mit einer Kombination von Tramadol und Paracetamol erfordern (siehe auch Abschnitt 5.1).
<b>Nicht-Opioid-Analgetika<sup>1</sup></b>	
Ibuprofen 400 mg M01AE01 generisch	Leichte bis mäßig starke Schmerzen wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, <b>Regelschmerzen</b> und Fieber.
Acetylsalicylsäure N02BA01 Aspirin	Symptomatische Behandlung bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und/oder Fieber.
Metamizol	ist angezeigt für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahre zur Behandlung von

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>N02BB02 Metamizol AbZ</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- akuten starken Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen</li> <li>- Koliken</li> <li>- Tumorschmerzen</li> <li>- <b>sonstigen akuten oder chronischen starken Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind</b></li> <li>- hohem Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht</li> </ul>
<p>Propyphenazon N02BB04 DEMEX®</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leichte bis mäßig starke Schmerzen (z.B. Zahnschmerzen)</li> <li>- Fieber</li> </ul>
<p>Paracetamol N02BE01 Paracetamol STADA</p>	<p>Symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen und/oder von Fieber.</p>
<p>Naproxen M01AE02 Naproxen STADA</p>	<p>Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)</li> <li>- chronischen Arthritiden, insbesondere rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis)</li> <li>- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen</li> <li>- Reizzuständen bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Arthrosen und Spondylarthrosen)</li> <li>- Weichteilrheumatismus,</li> <li>- schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen,</li> <li>- krampfartigen, <b>schmerzhaften Beschwerden während der Regelblutung (primäre Dysmenorrhoe)</b> und nach Einlage einer Spirale (Intrauterinpessar)</li> </ul>
<p>Dexketoprofen M01AE17 Sympal®</p>	<p>Symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen, wie Schmerzen des Bewegungsapparates, <b>Regelschmerzen</b>, Zahnschmerzen</p>
<p><b>Co-Analgetika</b></p>	
<p>Amitriptylin N06AA09 z.B. Amitriptylin- neuraxpharm Lösung zum Einnehmen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Depressive Erkrankungen</li> <li>- <b>Langfristige Schmerzbehandlung</b> im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes</li> </ul>



## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Imipramin N06AA02 Imipramin- neuraxpharm®	- Depressive Syndrome unabhängig von ihrer nosologischen Zuordnung. Zusätzlich für Imipramin-neuraxpharm 10 mg / - 25 mg - <b>Langfristige Schmerzbehandlung</b> im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes. [...]
Pregabalin N03AX16 z.B. Algecia	<u>Neuropathische Schmerzen</u> Algecia wird angewendet zur Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen im Erwachsenenalter. [...]
Gabapentin N03 AX 12 z.B. Gabagamma	[...] <u>Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen</u> Gabapentin ist zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen wie schmerzhafter diabetischer Neuropathie und postherpetischer Neuralgie bei Erwachsenen indiziert.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

<sup>1</sup> Aufgrund der Vielzahl der verfügbaren Analgetika wird eine Auswahl von Wirkstoffen dargestellt.

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2022-B-296  
(Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 6. Januar 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche .....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews .....	9
3.3 Leitlinien.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	34
Referenzen .....	36

## Abkürzungsverzeichnis

ART	Assisted reproduction technologies
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CDR	Clinical decision rule
CHM	Chinese herbal medicine
COCP	Combined oral contraceptive preparations/pill
DoD	Department of Defense
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EFI	Endometriosis Fertility Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDG	Guideline development group
GIN	Guidelines International Network
GnRH(-a)	Gonadotropin-releasing hormone (agonist)
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IUI	intrauterine insemination
KI	Konfidenzintervall
KOK	Kombiniertes orales Kontrazeptivum
LNG	Levonorgestrel
LoE	Level of Evidence
LOT	Long-term opioid therapy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
OR	Odds Ratio
PRM	Progesteron-Rezeptor-Modulatoren
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
VA	Veterans Affairs
VAS	Visual Analogue Scale
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung mäßiger bis starker Schmerzen von Endometriose

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Endometriose* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 04.01.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 681 Referenzen.

Die Erstrecherche wurde am 04.01.2022 durchgeführt, die folgende am 23.11.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 959 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

---

#### **Bafort C et al., 2020 [1].**

Laparoscopic surgery for endometriosis

#### **Fragestellung**

To assess the effectiveness and safety of laparoscopic surgery in the treatment of pain and infertility associated with endometriosis.

#### **Methodik**

##### Population:

- Women with minimal to severe endometriosis confirmed with a visual diagnosis at diagnostic or operative laparoscopy

##### Intervention/ Komparator:

- any laparoscopic intervention vs. another laparoscopic or robotic intervention, holistic or medical intervention, or diagnostic laparoscopy

##### Endpunkte:

- Primary: Overall pain, live birth
- Secondary: Improvement in the most troublesome symptom; Quality of life; Viable intrauterine pregnancy confirmed by ultrasound; pregnancy loss; gestational age at birth; birth weight; neonatal mortality; major congenital anomaly; adverse events; participant satisfaction with treatment

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Searched from inception to 20 April 2020
- CGFG Specialised Register of controlled trials; CENTRAL via the Cochrane Register of Studies Online (CRSO); MEDLINE, Ovid platform; Embase, Ovid platform; PsycINFO; Ovid platform; CINAHL; Ebsco platform;
- [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov); [www.who.int/trialsearch/Default.aspx](http://www.who.int/trialsearch/Default.aspx); [scientific.thomson.com/products/sci.](http://scientific.thomson.com/products/sci.); [wokinfo.com](http://wokinfo.com); [lilacs.bvsalud.org/en/](http://lilacs.bvsalud.org/en/); PubMed: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed); [opengrey.eu/](http://opengrey.eu/) and Google for grey literature.

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias' assessment tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 parallel design RCTs fulfilled the inclusion criteria.
- The studies randomised 1563 participants experiencing pain or infertility associated with endometriosis

Charakteristika der Population:

- Comparison 1: laparoscopic treatment of endometriosis compared with diagnostic laparoscopy only:
  - four RCTs compared laparoscopic ablation or excision with diagnostic laparoscopy only (Gad 2012; Marcoux 1997; Moini 2012; Tutunaru 2006).
  - two RCTs compared laparoscopic excision with diagnostic laparoscopy only (Abbott 2004; Jarrell 2005).
- Comparison 2: two RCTs compared laparoscopic ablation and uterine nerve transection with diagnostic laparoscopy only (Sutton 1994; Zullo 2003).
- Comparison 3: two RCTs compared laparoscopic ablation with laparoscopic excision (Healey 2010; Wright 2005).
- Comparison 4: one RCT compared laparoscopic ablation or excision with helium thermal coagulator with laparoscopic ablation or excision with electrodiathermy (Misra 2020).
- Comparison 5: one RCT compared conservative laparoscopic surgery with laparoscopic colorectal resection of deep infiltrating endometriosis (Roman 2018).
- Comparison 6: one RCT compared laparoscopic ablation or excision only with laparoscopic ablation or excision and uterine suspension (Di Donato 2015).
- Comparison 7: one RCT compared laparoscopic ablation with diagnostic laparoscopy and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogues (Lalchandani 2005).

Qualität der Studien:

	Zullo 2003	Wright 2005	Tutunaru 2006	Sutton 1994	Roman 2018	Moini 2012	Misra 2020	Marcoux 1997	Lalchandani 2005	Jarrell 2005	Healey 2010	Gad 2012	Di Donato 2015	Abbott 2004
Random sequence generation (selection bias)	+	?	?	+	+	+	+	+	?	+	+	?	?	+
Allocation concealment (selection bias)	?	+	?	?	+	+	+	+	?	+	+	?	?	+
Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	+	?	?	?	+	+	+	+	?	+	+	?	?	+
Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes	+	?	?	?	+	+	+	+	?	+	+	?	?	+
Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	+	+	?	?	+	+	+	+	?	+	+	?	?	+
Selective reporting (reporting bias)	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Other bias	+	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?

Studienergebnisse:

Summary of findings 1. Laparoscopic treatment compared to diagnostic laparoscopy for endometriosis

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with diagnostic laparoscopy	Risk with laparoscopic treatment				
<b>Overall pain scores unclear measurement instrument (6 months)</b>	The mean overall pain scores unclear measurement instrument (6 months) was 1	<b>MD 0.9 higher</b> (0.31 higher to 1.49 higher)	—	16 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ <b>Very low</b> a,b	Assessed in 1 trial of women seeking pain relief.
<b>Overall pain scores unclear measurement instrument (12 months)</b>	The mean overall pain scores unclear measurement instrument (12 months) was 0.95	<b>MD 1.65 higher</b> (1.11 higher to 2.19 higher)	—	16 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ <b>Very low</b> a,b	Assessed in 1 trial of women seeking pain relief.
<b>Live birth</b>	None of the studies reported live birth.					
<b>Quality of life EQ-5D index summary (6 months)</b>	The mean quality of life EQ-5D index summary (6 months) was 0.74	<b>MD 0.03 higher</b> (0.12 lower to 0.18 higher)	—	39 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ <b>Low</b> b	Assessed in 1 trial of women seeking pain relief.
<b>Quality of life SF-12 mental health component (6 months)</b>	The mean quality of life SF-12 mental health component (6 months) was 45.3	<b>MD 2.3 higher</b> (4.5 lower to 9.1 higher)	—	39 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ <b>Low</b> b	Assessed in 1 trial of women seeking pain relief.
<b>Quality of life SF-12 physical health component (6 months)</b>	The mean quality of life SF-12 physical health component (6 months) was 45.5	<b>MD 2.7 higher</b> (2.9 lower to 8.3 higher)	—	39 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ <b>Low</b> b	Assessed in 1 trial of women seeking pain relief.
<b>Viable intrauterine pregnancy confirmed by ultrasound</b>	<b>Study population</b> 186 per 1000	302 per 1000	<b>OR 1.89</b> (1.25 to 2.86)	528 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ <b>Moderate</b> a	Assessed in trials of infertile women.
<b>Pregnancy loss: ectopic pregnancy per pregnancy</b>	<b>Study population</b> 27 per 1000	32 per 1000 (3 to 272)	<b>OR 1.18</b> (0.10 to 13.48)	100 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ <b>Low</b> b	Assessed in 1 trial of infertile women.
<b>Pregnancy loss: miscarriage per pregnancy</b>	<b>Study population</b> 190 per 1000	181 per 1000 (76 to 374)	<b>OR 0.94</b> (0.35 to 2.54)	112 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ <b>Low</b> b	Assessed in trials of infertile women.
<b>Adverse events: conversion to laparotomy</b>	<b>Study population</b> 0 per 1000	0 per 1000	Not estimable	341 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ <b>Low</b> c	Assessed in 1 trial of infertile women.

\*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; EQ-5D: EuroQol-5D; MD: mean difference; OR: odds ratio; RCT: randomised controlled trial; SF-12: 12-item Short Form.

## Summary of findings 2. Laparoscopic ablation and uterine nerve transection compared to diagnostic laparoscopy for endometriosis

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with diagnostic laparoscopy	Risk with laparoscopic ablation and uterine nerve transection				
<b>Adverse events</b>	<b>Study population</b> 14 per 1000	5 per 1000 (0 to 106)	<b>OR 0.33</b> (0.01 to 8.32)	141 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ <b>Low</b> a	Assessed in 1 trial of women seeking pain relief.

There were no trials that reported on overall pain scores (at 6 and 12 months), live birth, quality of life, viable intrauterine pregnancy confirmed by ultrasound, ectopic pregnancy per pregnancy and miscarriage per pregnancy.

## Summary of findings 3. Laparoscopic ablation compared to laparoscopic excision for endometriosis

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with laparoscopic excision	Risk with laparoscopic ablation				
<b>Overall pain scores (reduction in VAS at 12 months)</b>	The mean overall pain scores (reduction in VAS at 12 months) was 2.9	<b>MD 0</b> (1.22 lower to 1.22 higher)	—	103 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ <b>Very low</b> a,b	Assessed in 1 trial of women seeking pain relief.

There were no trials that reported on overall pain scores at 6 months, live birth, quality of life, viable intrauterine pregnancy confirmed by ultrasound, ectopic pregnancy per pregnancy, miscarriage per pregnancy and adverse events.

## Summary of findings 4. Helium thermal coagulator compared to electrodiathermy for endometriosis



Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with electrodiathermy	Risk with helium thermal coagulator				
Quality of life (9 months) – EHP-30 pain	The mean quality of life (9 months) – EHP-30 pain was 35.19	MD 6.68 higher (3.07 lower to 16.43 higher)	–	119 (1 RCT)	@@@@ Very low a,b	Assessed in 1 trial of women seeking pain relief.
Quality of life (9 months) – EHP-30 control and powerlessness	The mean quality of life (9 months) – EHP-30 control and powerlessness was 44.79	MD 4.79 higher (6.92 lower to 16.5 higher)	–	119 (1 RCT)	@@@@ Very low a,b	Assessed in 1 trial of women seeking pain relief.
Quality of life (9 months) – EHP-30 emotional well-being	The mean quality of life (9 months) – EHP-30 emotional well-being was 39.1	MD 6.17 higher (3.95 lower to 16.29 higher)	–	119 (1 RCT)	@@@@ Very low a,b	Assessed in 1 trial of women seeking pain relief.
Quality of life (9 months) – EHP-30 social support	The mean quality of life (9 months) – EHP-30 social support was 44.27	MD 5.62 higher (6.21 lower to 17.45 higher)	–	119 (1 RCT)	@@@@ Very low a,b	Assessed in 1 trial of women seeking pain relief.
Quality of life (9 months) – EHP-30 self-image	The mean quality of life (9 months) – EHP-30 self-image was 43.47	MD 3.56 higher (8.69 lower to 15.81 higher)	–	119 (1 RCT)	@@@@ Very low a,b	Assessed in 1 trial of women seeking pain relief.
Adverse events	Study population		Not estimable	192 (1 RCT)	@@@@ Very low a,c	Assessed in 1 trial of women seeking pain relief.
	0 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)				

There were no trials that reported on overall pain scores (at 6 and 12 months), live birth, viable intrauterine pregnancy confirmed by ultrasound, ectopic pregnancy per pregnancy and miscarriage per pregnancy.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Compared to diagnostic laparoscopy only, it is uncertain whether laparoscopic surgery reduces overall pain associated with minimal to severe endometriosis. There is moderate quality evidence that laparoscopic surgery improves viable intrauterine pregnancy confirmed by ultrasound associated with minimal to mild endometriosis when compared to diagnostic laparoscopy alone. There is very low quality evidence that laparoscopic excision and ablation are similarly effective in relieving pain, though there was only one relevant study. It is not possible to draw conclusions with regards to the treatment of severe endometriosis, which specific laparoscopic surgical intervention is most effective, or whether other holistic or medical treatment modalities are more effective than laparoscopic surgery. No conclusions can be made with regards to adverse events. Careful participant selection, adequate surgical experience and appropriate equipment are important in ensuring that these techniques are usefully applied. All decisions regarding management of pain and other symptoms associated with endometriosis should be made following detailed discussion with the women of all available options.

## 3.2 Systematische Reviews

---

**Leonardi M et al., 2020 [5].**

When to do surgery and when not to do surgery for endometriosis: a systematic review and meta-analysis

### **Fragestellung**

Overall aim: To assess the impact and safety of laparoscopic surgery on symptomatology, fecundity, recurrence of disease, and reoperation rates compared with those of alternative therapies.

Objective 4: To assess the effectiveness and safety of laparoscopic surgery in the treatment of endometriosis-associated pain problems

### **Methodik**

#### Population:

- Patients with endometriosis-associated pain problems

#### Intervention:

- operative laparoscopy

#### Komparator:

- diagnostic laparoscopy (+/- add on therapy); siehe "Charakteristika der Population"

#### Endpunkte:

- Primary outcome: overall pain; mean difference or standard mean pain difference measured by a pain scale at different time intervals or as specified in the individual study
- Secondary outcome:
  - Specific types of pain: self-reported pain relief measured by a pain scale at different time intervals or as specified in the individual study measuring:
    - Pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, and dyschezia
    - Fertility related
    - Live birth rate
    - Clinical pregnancy or miscarriage
    - Progression of endometriosis lesion size and locations
  - Recurrence of endometriosis-associated pain symptoms: self-reported pain presence measured by a pain scale at different time intervals or as specified in the individual study (after intervention or comparison vs a later point in time)
  - Risks of (1) surgery, (2) medical treatment, (3) no intervention
- 

#### Recherche/Suchzeitraum:

- The following databases were searched from inception until May 2019: MEDLINE and Embase via OvidSP, PsycINFO, CINAHL, Web of Science Core Collection, Scopus, and ClinicalTrials.gov. OpenGrey was used to search for grey literature.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias tools

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 Studien

### Charakteristika der Population:

- Of the included studies, 3 compared operative laparoscopy to diagnostic laparoscopy [19,23,28]. Alkatout et al [20] and Lalchandani et al [24] compared operative laparoscopy (with and without GnRH-a in the case of Alkatout et al) with GnRH-a. Wu et al [30], however, compared combination therapy (operative laparoscopic surgery plus traditional Chinese herbal medicine [CHM]) with medical management, either with CHM or danazol for patients with endometriomas.

Characteristics of studies included in the systematic review

Author	Objective	Country	Full text	Sample size	Intervention		Age, yrs, mean $\pm$ SD (range)		Stage of endometriosis (cases)	Characteristics of controls
					Cases	Control	Cases	Control		
Abbott et al, 2004 [19]	2, 4	United Kingdom	Yes	Intervention: 20 Control: 19	Operative laparoscopy (excision)	Diagnostic laparoscopy + delayed operative laparoscopy	32.1 $\pm$ 5.8	32.1 $\pm$ 5.8	Laparoscopy: Surgical group rAFS stage I (1/20); II (9/20); III (2/20); IV (8/20)	Median rAFS score; 27 in the control group compared with 16 in the surgical group (p = .84) Control group rAFS stage II (8/19); III (2/19); IV (9/19)
Alkatout et al, 2013 [20]	2, 4	Germany	Yes	Intervention 1: 137 Intervention 2: 148 Control: 125	Cases 1: operative laparoscopy (excision) Cases 2: operative laparoscopy (excision) + leuprorelin	Leuprorelin acetate	(18–44)	(18–44)	Laparoscopy: Surgical group EEC stage: I (59/137); II (44/137); III (24/137) Combined surgery + GnRH group EEC stage I (79/148); II (36/148); III (33/148)	Greater proportion of patients reported initial symptoms of pain (dysmenorrhea, dyspareunia, and abdominal pain) Control group EEC stage I (50/125); II (47/125); III (28/125)
Jarrell et al, 2005 [23]	4	Canada	Yes	Intervention: 9 Control: 7	Operative laparoscopy (excision)	Diagnostic laparoscopy + expectant management	28.9	29.4	Laparoscopy: Excision group rAFS stage I (2/15); II (10/15); III (3/15)	Control group rAFS stage I (4/14); II (10/14) Lower proportions of nodular endometriotic disease at time of surgery (p < .025) Control group rAFS mean score = 5 (range 2–12)
Lalchandani et al, 2005 [24]	4	Ireland	Yes	Intervention: 17 Control: 18	Operative laparoscopy (helium thermal coagulator therapy)	Diagnostic laparoscopy + goserelin + add-back therapy	32.8	20–45	Laparoscopy: Surgical group rAFS mean score = 6 (range 2–12)	Control group rAFS mean score = 5 (range 2–12)
Sutton et al, 1994/1997 [28,29]	4	United Kingdom	Yes	Intervention: 32 Control: 31	Operative laparoscopy (laser vaporization, adhesiolysis, and uterine nerve transection)	Diagnostic laparoscopy + expectant management	29.0 (18–42)	29.5 (18–42)	Laparoscopy: Laser group rAFS stage I (13/32); II (16/32); III (3/32)	Control group rAFS stage I (16/31); II (12/31); III (3/31) Lower initial median visual analog pain score; 7.5 compared with 8.5
Wu et al, 2002 [30]	4	China	Yes	Intervention: 72 Control 1: 40 Control 2: 40	Operative laparoscopy or laparotomy (drainage of cyst) + CHM	Control 1: CHM Control 2: Danazol	33.1 $\pm$ 4.1 (22–45)	33.4 $\pm$ 4.7 (21–44)	Laparoscopy or laparotomy: Combination group moderate* (33/72); advanced* (39/72)	Lower proportion of patients in an advanced stage of endometriosis; 21 compared with 39; lower number of patients with bilateral cysts; 11 compared with 21; lower number of patients with infertility; 13 compared with 23 Control group moderate* (19/40); advanced* (21/40)

### Qualität der Studien:

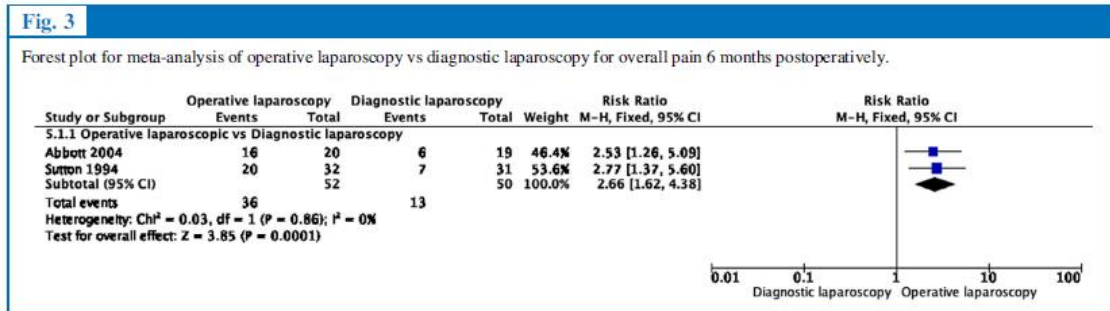
Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abbott 2004	+	+	+	+	+	?	+
Alkatout 2013	?	?	?	?	+	+	?
Daniel 2006	?	?	?	?	?	?	?
Gad 2012	?	?	?	?	?	?	?
Jarrell 2005	+	+	?	+	?	?	?
Lalchandani 2005	?	?	?	?	+	?	?
Maroux 1997	+	?	?	?	+	?	?
Mohr 2012	?	?	?	?	?	?	?
Parezzini 1999	+	?	?	?	?	?	?
Sutton 1994	+	?	?	?	?	?	?
Wu 2002	?	?	?	?	?	?	?

(A)

### Studienergebnisse:

- Operative laparoscopy was deemed more effective than diagnostic laparoscopy (i.e., expectant management) at improving overall pain at 6 months after surgical

intervention when data were combined (n = 102; RR, 2.65; 95% CI, 1.61–4.34; p <.001, 2 RCTs, I<sup>2</sup> = 0%; Fig. 3)



- 
- When using a 10-point VAS, Jarrell et al [23] demonstrated an overall decrease in pain over 12 months for participants who underwent operative and diagnostic laparoscopy (p <.05) compared with that in preoperative pain but without significant difference in the MD of pain scores between the groups (no numeric data reported in publication). Lalchandani et al [24] demonstrated that operative laparoscopy (ablation) was associated with decreased overall pain at 12 months compared with diagnostic laparoscopy and goserelin with add-back therapy (measured as symptom free at 12 months; n = 35; RR, 3.18; 95% CI, 1.03–9.79; p = .04).
- For the progression of endometriosis as determined by surgery, Abbott et al [19] demonstrated a clinically relevant and statistically significant difference between operative laparoscopy and diagnostic laparoscopy, whereby operative laparoscopy results in an improvement in r-AFS stage between surgery 1 and 2 (n = 34; RR, 3.94; 95% CI, 1.63–9.53; p = .002). Alkatout et al [20] demonstrated no significant difference between operative laparoscopy plus GnRH-a and GnRH-a at achieving a cure (i.e., no evidence of endometriosis at second-look laparoscopy [EEC score of 0] at 12 months; n = 273; RR, 1.53; 95% CI, 0.95–2.48; p = .08); similarly, there was no significant difference in effect between operative laparoscopy and GnRH-a (n = 262, RR, 1.23; 95% CI, 0.76–2.00, p = .41).

### Anmerkung/Fazit der Autoren

There are genuine concerns about the overall quality of research identified in this field. These concerns translate to difficulty in making strong statements and recommendations from the published literature. There does seem to be evidence for an improvement in pain-related symptoms when operative laparoscopy is done, but there may be little or no effect on fertility-related outcomes. Because of the very low quality of the evidence, it is uncertain if operative laparoscopy affects the rate of surgical complications compared with that of diagnostic laparoscopy. If we are asking when is operative laparoscopic surgery indicated, an excellent indication would be the participation in a randomized trial, especially if pregnancy or birth is one of the primary outcomes. However, more high-quality RCTs are required to further investigate the timing of surgery.

### 3.3 Leitlinien

---

#### European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2022 [4].

##### Endometriosis

##### **Zielsetzung/Fragestellung**

This guideline offers best practice advice on the care of women with suspected and confirmed endometriosis. Recommendations are provided on diagnosis and treatment for both relief of painful symptoms and for infertility due to endometriosis.

##### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft teilweise zu (keine Informationen zum formalen Konsensusprozess, aber externes Begutachtungsverfahren dargelegt);
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu (The current guideline will be considered for revision in 2025 (four years after publication)).

##### Recherche/Suchzeitraum:

- [...] searches in PUBMED/MEDLINE and the Cochrane library. We searched the databases from inception up to 1 december 2020.

##### LoE

- The quality of the selected papers was assessed by means of the quality assessment checklist, defined in the ESHRE guideline manual.
- Summary of findings tables are usually prepared according to the GRADE approach for all interventions with at least two studies (RCTs) per outcome. For the interventions in the current guideline, such evidence is not available, and hence no summary of findings tables were produced.

##### GoR

- We labelled the recommendations as either “strong” or “weak” according to the GRADE approach, with appropriate wording for each option.
- Other recommendations:
  - good practice point (information of the advice of the GDG regarding a certain recommendation)
  - research only recommendation (the test or intervention should only be considered within the setting of a research trial for which appropriate approvals and safety precautions have been established)

## Treatment of endometriosis-associated pain

### Analgesics

10	Women may be offered NSAIDs or other analgesics (either alone or in combination with other treatments) to reduce endometriosis-associated pain.	⊕○○○	Weak recommendation
----	---	------	---------------------

### Hormone treatments

11	It is recommended to offer women hormone treatment (combined hormonal contraceptives, progestogens, GnRH agonists or GnRH antagonists) as one of the options to reduce endometriosis-associated pain.	⊕⊕⊕○	Strong recommendation
----	---	------	-----------------------

12	The GDG recommends that clinicians take a shared decision-making approach and take individual preferences, side effects, individual efficacy, costs, and availability into consideration when choosing hormone treatments for endometriosis-associated pain.		GPP
----	--	--	-----

### Combined hormonal contraceptives

13	It is recommended to prescribe women a combined hormonal contraceptive (oral, vaginal ring or transdermal) to reduce endometriosis-associated dyspareunia, dysmenorrhea, and non-menstrual pain.	⊕⊕○○	Strong recommendation
----	--	------	-----------------------

14	Women suffering from endometriosis-associated dysmenorrhea can be offered the continuous use of a combined hormonal contraceptive pill.	⊕⊕○○	Weak recommendation
----	---	------	---------------------

### Progestogens (including progestogen-only contraceptives)

15	It is recommended to prescribe women progestogens to reduce endometriosis-associated pain.	⊕⊕○○	Strong recommendation
----	--	------	-----------------------

16	The GDG recommends that clinicians take the different side effect profiles of progestogens into account when prescribing them.		GPP
----	--	--	-----

17	It is recommended to prescribe women a levonorgestrel-releasing intrauterine system or an etonogestrel-releasing subdermal implant to reduce endometriosis-associated pain.	⊕⊕⊕○	Strong recommendation
----	---	------	-----------------------

### GnRH agonists

18	It is recommended to prescribe women GnRH agonists to reduce endometriosis-associated pain, although evidence is limited regarding dosage or duration of treatment.	⊕⊕○○	Strong recommendation
----	---	------	-----------------------

19	The GDG recommends that GnRH agonists are prescribed as second line (for example if hormonal contraceptives or progestogens have been ineffective) due to their side effect profile.		GPP
----	--	--	-----

20	Clinicians should consider prescribing combined hormonal add-back therapy alongside GnRH agonist therapy to prevent bone loss and hypoestrogenic symptoms.	⊕⊕⊕○	Strong recommendation
----	--	------	-----------------------

### GnRH antagonists

21	It can be considered to prescribe women GnRH antagonists to reduce endometriosis-associated pain, although evidence is limited regarding dosage or duration of treatment.	⊕⊕⊕○	Weak recommendation
----	---	------	---------------------

22	The GDG recommends that GnRH antagonists are prescribed as second line (for example if hormonal contraceptives or progestogens have been ineffective) due to their side-effect profile.		GPP
----	---	--	-----

### Aromatase inhibitors

23	In women with endometriosis-associated pain refractory to other medical or surgical treatment, it is recommended to prescribe aromatase inhibitors, as they reduce endometriosis-associated pain. Aromatase inhibitors may be prescribed in combination with oral contraceptives, progestogens, GnRH agonists or GnRH antagonists.	⊕⊕○○	Strong recommendation
----	--	------	-----------------------

## Surgical treatment

24	It is recommended to offer surgery as one of the options to reduce endometriosis-associated pain.	⊕⊕○○	Strong recommendation
25	When surgery is performed, clinicians may consider excision instead of ablation of endometriosis to reduce endometriosis-associated pain.	⊕⊕○○	Weak recommendation
	It can be concluded that LUNA is not beneficial as an additional procedure to conventional laparoscopic surgery for endometriosis, as it offers no additional benefit over surgery alone. PSN is beneficial for treatment of endometriosis-associated midline pain as an adjunct to conventional laparoscopic surgery, but it should be stressed that PSN requires a high degree of skill and is associated with an increased risk of adverse effects such as intraoperative bleeding, and postoperative constipation, urinary urgency and painless first stage of labour.		GDG STATEMENT
26	When performing surgery in women with ovarian endometrioma, clinicians should perform cystectomy instead of drainage and coagulation, as cystectomy reduces recurrence of endometrioma and endometriosis-associated pain.	⊕⊕○○	Strong recommendation
27	When performing surgery in women with ovarian endometrioma, clinicians can consider both cystectomy and CO <sub>2</sub> laser vaporisation, as both techniques appear to have similar recurrence rates beyond the first year after surgery. Early post-surgical recurrence rates may be lower after cystectomy.	⊕○○○	Weak recommendation
28	When performing surgery for ovarian endometrioma, specific caution should be used to minimise ovarian damage.	⊕○○○	Strong recommendation
29	Clinicians can consider performing surgical removal of deep endometriosis, as it may reduce endometriosis-associated pain and improves quality of life.	⊕⊕○○	Weak recommendation
30	The GDG recommends that women with deep endometriosis are referred to a centre of expertise.		GPP
31	The GDG recommends that patients undergoing surgery particularly for deep endometriosis are informed on potential risks, benefits, and long-term effect on quality of life.		GPP
	Due to the heterogeneity of patient populations, surgical approaches, preferences, and techniques, the GDG decided not to make any conclusions or recommendations on the techniques to be applied for treatment of pain associated with deep endometriosis.		GDG STATEMENT
32	Clinicians can consider hysterectomy (with or without removal of the ovaries) with removal all visible endometriosis lesions, in those women who no longer wish to conceive and failed to respond to more conservative treatments. Women should be informed that hysterectomy will not necessarily cure the symptoms or the disease.	⊕⊕○○	Weak recommendation
33	When a decision is made whether to remove the ovaries, the long-term consequences of early menopause and possible need for hormone replacement therapy should be considered.		GPP
34	The GDG recommends that when hysterectomy is performed, a total hysterectomy is preferred.		GPP
	There are currently no prognostic markers that can be used to select patients that would benefit from surgery. Such markers would need to be assessed prior to surgery and predict a clinically meaningful improvement of pain symptoms.		GDG STATEMENT
<b>Medical therapies as an adjunct to surgery</b>			
35	It is not recommended to prescribe preoperative hormone treatment to improve the immediate outcome of surgery for pain in women with endometriosis.	⊕⊕○○	Strong recommendation
36	Women may be offered postoperative hormone treatment to improve the immediate outcome of surgery for pain in women with endometriosis if not desiring immediate pregnancy.	⊕⊕○○	Weak recommendation



---

### Medical versus surgical treatment for endometriosis

---

- |    |  |     |
|----|--|-----|
| 37 | The GDG recommends that clinicians take a shared decision-making approach and take individual preferences, side effects, individual efficacy, costs, and availability into consideration when choosing between hormone treatments and surgical treatments for endometriosis-associated pain. | GPP |
|----|--|-----|

---

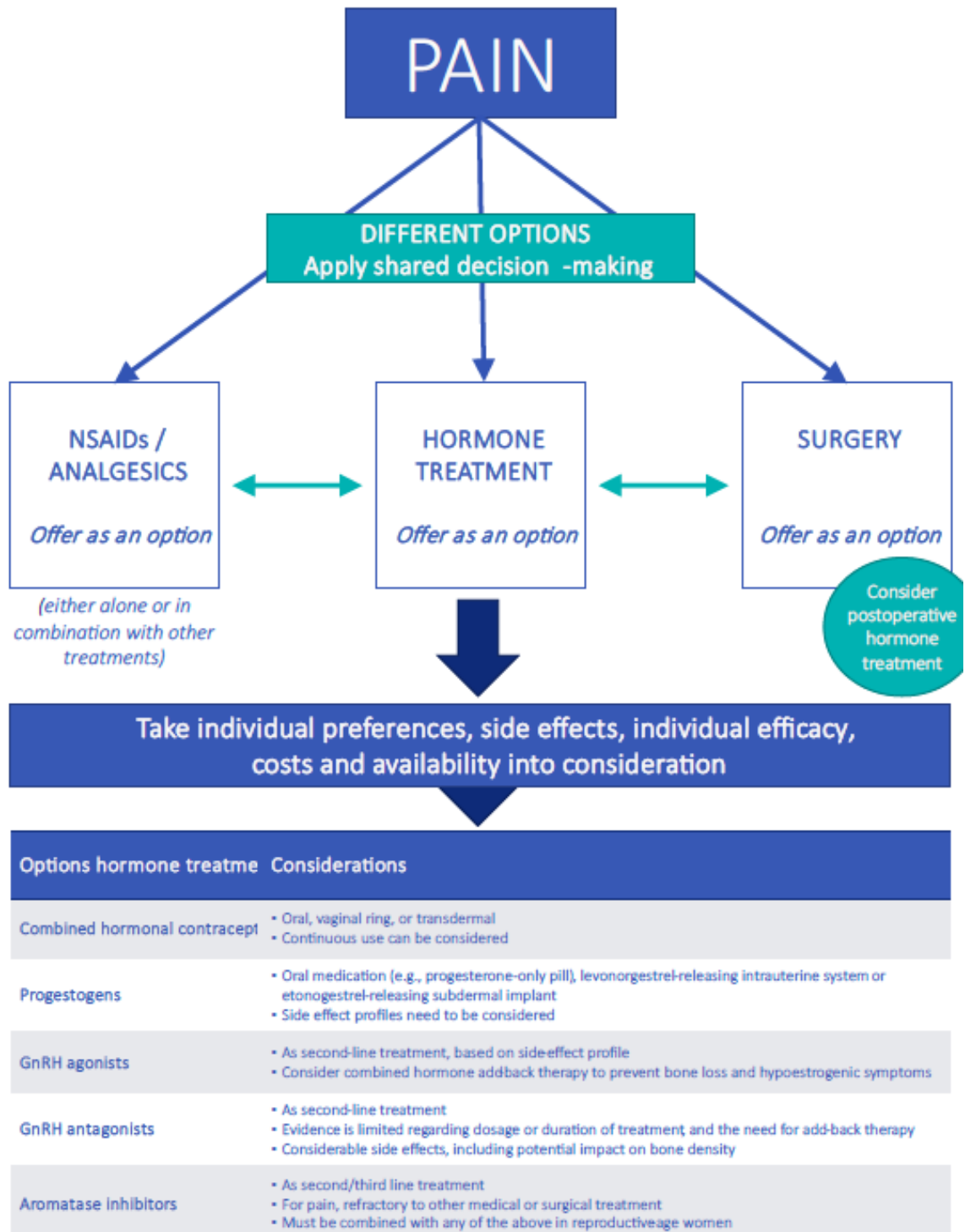
### Non-medical management strategies

---

- |    |  |     |
|----|--|-----|
| 38 | The GDG recommends that clinicians discuss non-medical strategies to address quality of life and psychological well-being in women managing symptoms of endometriosis. However, no recommendations can be made for any specific non-medical intervention (Chinese medicine, nutrition, electrotherapy, acupuncture, physiotherapy, exercise, and psychological interventions) to reduce pain or improve quality of life measures in women with endometriosis, as the potential benefits and harms are unclear. | GPP |
|----|--|-----|
-



## TREATMENTS FOR ENDOMETRIOSIS



### NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENTS FOR PAIN?

*Discuss non -medical strategies to address quality of life and well -being.  
No recommendation can be made for a specific intervention*

---

**Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) et al., 2020 [2].**

*Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)*

Diagnostik und Therapie der Endometriose; S2k-Leitlinie, Langfassung

**Zielsetzung/Fragestellung**

Diese S2k-Leitlinie wurde verfasst, um Frauen mit Endometriose eine strukturierte und standardisierte Diagnostik und Therapie zukommen zu lassen. Sie soll somit Ärzten und Betroffenen sowie deren Angehörigen verständliche, einheitliche, neutrale und umfassende Informationen geben.

Frauen mit bereits diagnostizierter oder Verdacht auf Endometriose sowie Ärzte, die Frauen mit Endometriose behandeln, sollen über die Diagnostik, die Therapie, die weitere Versorgung und spezifische Situationen der Endometriose informiert und beraten werden.

Darüber hinaus sollen die Informationen die Grundlage zur gemeinsamen Therapieentscheidung u. a. in zertifizierten Endometriosepraxen/ -einheiten/ oder -zentren sein. Anschließend sollen die definierten Statements und Empfehlungen zur Entwicklung von Qualitätsindikatoren dienen.

**Methodik**

*Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, hinsichtlich des deutschen Versorgungskontexts, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.*

Grundlage der Leitlinie

Update

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft teilweise zu (systematisierte Literaturrecherche wurde durchgeführt, keine Bewertung der Evidenz);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft teilweise zu (strukturierte Konsensfindung hat stattgefunden; keine externe Begutachtung);
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft teilweise zu (Empfehlungen beruhen auf Expertenkonsens, Literatur über Hintergrundtext identifizierbar);
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu (Diese Leitlinie besitzt sowie eine Gültigkeitsdauer von 01.09.2020 bis 31.08.2023)

Recherche/Suchzeitraum:

- systematisierte Literaturrecherche am 17.01.2019 in PubMed und Cochrane nach einem definierten Algorithmus durchgeführt
- Es wurden Publikationen im Zeitraum vom 01.01.2014 bis 31.12.2018 berücksichtigt

LoE/GoR

- Die Evidenzgraduierung und Empfehlungsgraduierung einer Leitlinie auf S2k-Niveau ist nicht vorgesehen. Es werden die einzelnen Empfehlungen nur sprachlich – nicht symbolisch – unterschieden.



Tabelle 7: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)

Beschreibung der Verbindlichkeit	Ausdruck
Starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit	Soll / Soll nicht
Einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit	Sollte / Sollte nicht
Offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit	Kann / Kann nicht

- Sind fachliche Aussagen in dieser Leitlinie nicht als Handlungsempfehlungen, sondern als einfache Feststellung gemeint, werden diese als „Statements“ bezeichnet. Bei diesen Statements ist die Angabe von Evidenzgraden aufgrund des Status S2k nicht möglich.

## 4 Grundprinzipien der Therapie der Endometriose

### 4.1 Hormonelle Therapie der Endometriose

Konsensbasierte Empfehlung 4.E8	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
In der symptomatischen medikamentösen Therapie der Endometriose sollte als Erstliniensubstanz ein geeignetes Gestagen (z. B. Dienogest) eingesetzt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 4.E9	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++ bis +++
In der Zweitlinientherapie können	
1. Kombinierte orale Kontrazeptiva (Konsensusstärke ++)	
2. Andere Gestagene inklusive lokaler Anwendung (Konsensusstärke +++) oder	
3. GnRH-Analoga (Konsensusstärke ++)	
eingesetzt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 4.E11	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Behandlung mit GnRH-Analoga sollte durch eine add-back Therapie mit geeigneter Östrogen-Gestagen-Kombination ergänzt werden. Damit können Folgen des Östrogenmangels minimiert werden ohne die therapeutische Wirksamkeit des GnRH-Analogons zu beeinflussen.	
Literatur: [134,137]	

Konsensbasiertes Statement 4.S8	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Sowohl bei der Behandlung von Endometriose-assoziierten Beschwerden, als auch für die Verlängerung des rezidivfreien Intervalls ist eine langfristig, kontinuierlich angewendete hormonelle Therapie effektiv.	
Literatur: [35]	

## 4.2 Medikamentöse, nicht hormonelle Therapie der Endometriose

### **Analgetika**

Zur symptomatischen Therapie von Patientinnen mit Schmerzen werden Analgetika verwendet. In einem Cochrane Review von 2017 wurde die Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR) bei Patientinnen mit Endometriose analysiert. Dabei konnten lediglich zwei randomisiert kontrollierte Studien identifiziert werden, so dass eine Schlussfolgerung bzgl. einer Effektivität der NSAIDs oder auch Subgruppenanalysen nicht möglich sind.

Die Aussagekraft von NSAR bei (primärer) Dysmenorrhoe ist deutlich besser. Ein Cochrane Review ergab hier, dass NSAR zur Linderung von Menstruationsschmerzen sehr wirksam zu sein scheinen. Die Evidenz legt nahe, dass 18% der Frauen, die ein Placebo erhalten, moderate oder sehr gute Schmerzlinderung erzielen, während dies bei 45-53% der Frauen der Fall ist, die NSAR einnehmen. NSAR scheinen besser zu wirken als Paracetamol. Es ist jedoch unklar, ob bestimmte NSAR sicherer oder wirksamer sind als andere [152].

In einer späteren Metaanalyse wurden die Effektivität und Sicherheit von NSAR bei Patientinnen mit primärer Dysmenorrhoe analysiert. Tiaprofensäure und Mefenaminsäure (in Deutschland nicht zugelassen) sollten aufgrund des günstigen Nebenwirkungsspektrums erste Wahl in der Therapie sein. Flurbiprofen wäre das wirksamste Medikament [153]. Eine Schmerzreduktion wurde aber ebenso unter NSARs wie Diclofenac und Indomethacin, sowie Cyclooxygenase (COX-2) Hemmern wie Celecoxib betrachtet [154,155].

### **Statine**

Statine haben einen antiproliferativen und proapoptischen Effekt, der in vitro und in vivo Tierstudien demonstriert werden konnte. So waren Zellviabilität und Migration reduziert. Statine wirkten als Angiogeneseinhibitoren und zeigten antiinflammatorische Aktivität. In-vivo Studien am Tiermodell zeigen allerdings nachteilige Effekte auf die Ovarfunktion und Fertilität. Die Datenlage bzgl. des Einsatzes von Statinen beim Menschen ist bislang unzureichend [156].

### **Vitamin D**

Vitamin D wurde in der Pathogenese der Endometriose als möglicher Faktor identifiziert [31]. In einer Literaturübersicht aus dem Jahr 2019 wurde kein Zusammenhang zwischen Endometriose und Vitamin D nachgewiesen, ebenfalls nicht in einem kleinen RCT [157.]

### ***Pycnogenol***

Die Ergänzung von Pycnogenol, einem NFκB-Inhibitor, zu einer Behandlung mit KOK führte zu signifikant stärkerer Reduktion der Dysmenorrhoe. Der perimenstruelle Progesteronabfall führt zu Expression von NFκB-Transkriptionsfaktor. Dieser vermittelt VEGF- und COX-2-Induktion im Endometrium und vermittelt dadurch Prozesse, die zu Dysmenorrhoe führen können [158].

Weitere medikamentöse, nicht hormonelle Therapieoptionen werden im Kapitel 7.4 Endometriose und Schmerz diskutiert.

### 4.3 Operative Therapie der Endometriose

<b>Konsensbasierte Empfehlung 4.E12</b>	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei der symptomatischen Patientin mit tiefinfiltrierender Endometriose sollte eine komplette Resektion angestrebt werden, wenn die erwarteten Vorteile einer Schmerzreduktion, die Nachteile einer möglichen Organbeeinträchtigung (z.B. Sexualität, Blasen-, Darmfunktion, Sensibilitäts- und Motorikstörungen) überwiegen.	
Literatur: [147]	

<b>Konsensbasierte Empfehlung 4.E13</b>	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei rezidivierenden Beschwerden sollte eine medikamentöse Therapie vor einer erneuten operativen Therapie durchgeführt werden, außer es liegen zwingende Gründe für eine Operation (z.B. Organdestruktion) vor.	
Literatur: [147]	

### 4.4 Weitere Therapiemöglichkeiten

Neben medikamentöser und operativer Therapieverfahren existieren weitere supportive Therapiemöglichkeiten der Endometriose. Es gibt einzelne randomisiert kontrollierte Studien, die mit einer Blockade des Plexus hypogastricus inferior [163] oder transkutaner elektrischer Nervenstimulation [164] eine Reduzierung von chronischen Unterbauchschmerzen bzw. primärer Dysmenorrhoe beschreiben. Therapiemöglichkeiten im Bereich der integrativen Medizin (Kombination von komplementärer und konventioneller Medizin), traditionelle chinesische Medizin, Akupunktur etc. werden in Kapitel 9 dargestellt.

## 7 Spezielle Situationen bei Endometriose

### 7.4 Endometriose und Schmerz

<b>Konsensbasierte Empfehlung 7.E40</b>	
<b>Expertenkonsens</b>	<b>Konsensusstärke ++</b>
<p>Bei Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen kann eine symptomorientierte Schmerztherapie bei den folgenden Konstellationen erwogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unzureichende Schmerzreduktion und/ oder</li> <li>• Unverträglichkeit und/oder</li> <li>• Kontraindikationen für eine operative oder hormonelle Therapie.</li> </ul>	

Tabelle 16: Therapieoptionen bei chronischen Schmerzsyndromen

<b>Symptom</b>	<b>Maßnahme</b>
<b>Hinweise für maladaptive Schmerzbe- wältigung</b>	Psychotherapeutische Verfahren: Kognitive schmerzbezogene Verhaltenstherapie inkl. akzeptanzbasierter Verfahren
<b>Beckenbodendysbalance bzw. – trig- gerpunkte</b>	Physiotherapie/ manuelle Therapie/ TENS
<b>Neuropathische Schmerzkomponente</b>	Medikamente: Trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin), SNRI (Duloxetin), Antikonvulsiva (Pregabalin, Gabapentin) und Cannabinoide (THC, CBD und Kombination)
<b>Chronic overlapping pain conditions</b>	Medikamente: Trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin) und SNRI (Duloxetin)
<b>Ausgeprägte nozizeptive Schmerz- komponente, z. B. tief infiltrierende En- dometriose</b>	Medikamente: Opioide
<b>Bei Versagen / Unverträglichkeit der oben genannten Medikamente und von nichtmedikamentösen Verfahren</b>	Invasive Verfahren: Sakrale und pu- dendale Neurostimulation

#### Referenzen aus Leitlinien

121. Li Q, Ding Y, Zhang XY, Feng WW, Hua KQ. Drug therapy for adenomyosis: a prospective, nonrandomized, parallel-controlled study. *Journal of international medical research* 2018; 46: 1855-1865
122. Nagandla K, Idris N, Nalliah S, Sreeramareddy CT, George SRK, Kanagasabai S. Hormonal treatment for uterine adenomyosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, DOI: 10.1002/14651858.CD011372
123. Ferrero S, Barra F, Leone Roberti Maggiore U. Current and Emerging Therapeutics for the Management of Endometriosis. *Drugs* 2018, DOI: 10.1007/s40265-018-0928-0: 1-18
124. Takaesu Y, Nishi H, Kojima J, Sasaki T, Nagamitsu Y, Kato R, Isaka K. Dienogest compared with gonadotropin-releasing hormone agonist after conservative surgery for endometriosis. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2016; 42: 1152-1158

125. Ebert AD, Dong L, Merz M, Kirsch B, Francuski M, Bottcher B, Roman H, Suvitie P, Hlavackova O, Gude K, et al. Dienogest 2 mg Daily in the Treatment of Adolescents with Clinically Suspected Endometriosis: the VISanne Study to Assess Safety in ADOlescents. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 2017; (no pagination)
126. Dragoman MV, Gaffield ME. The safety of subcutaneously administered depot medroxyprogesterone acetate (104mg/0.65mL): A systematic review. *Contraception* 2016; 94: 202215
127. Takenaka M, Yano R, Hiraku Y, Shibata M, Hatano K, Yamamoto S, Sato K, Yamamoto K, Morishige KI. Exploratory study of pre-surgical medications with dienogest or leuprorelin in laparoscopic cystectomy of endometrial cysts. *Journal of obstetrics and gynaecology research* 2015; 41: 1234-1239
128. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Schumacher U, Ahlers C, Seitz C. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. *Int J Womens Health* 2015; 7: 393-401
129. Lee KH, Jung YW, Song SY, Kang BH, Yang JB, Ko YB, Lee M, Han HY, Yoo HJ. Comparison of the efficacy of dienogest and levonorgestrel-releasing intrauterine system after laparoscopic surgery for endometriosis. [10.1111/jog.13703](https://doi.org/10.1111/jog.13703)
130. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014, DOI: [10.1002/14651858.CD009590.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009590.pub2): Cd009590
131. Houda MR, Grant NH. Gonadotrophin antagonists for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, DOI: [10.1002/14651858.CD011446](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011446)
132. Zheng Q, Mao H, Xu Y, Zhao J, Wei X, Liu P. Can postoperative GnRH agonist treatment prevent endometriosis recurrence? A meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics* 2016; 294: 201207
133. Gong L, Zhang S, Han Y, Long Q, Zou S, Cao Y. Initiation of GnRH agonist treatment on 3-5 days postoperatively in endometriosis patients: a randomized controlled trial. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 848-853
134. Wu D, Hu M, Hong L, Hong S, Ding W, Min J, Fang G, Guo W. Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics* 2014; 290: 513-523
135. Lee DY, Lee JY, Seo JW, Yoon BK, Choi DS. Gonadotropin-releasing hormone agonist with addback treatment is as effective and tolerable as dienogest in preventing pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis. *Archives of gynecology and obstetrics* 2016; 294: 12571263
136. Di Vasta AD, Feldman HA, Sadler Gallagher J, Stokes NA, Laufer MR, Hornstein MD, Gordon CM. Hormonal add-back therapy for females treated with gonadotropin-releasing hormone agonist for endometriosis. *Obstetrics and gynecology* 2015; 126: 617-627
137. Tsai HW, Wang PH, Huang BS, Twu NF, Yen MS, Chen YJ. Low-dose add-back therapy during postoperative GnRH agonist treatment. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology* 2016; 55: 5559
138. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF, Diamond MP, Surrey E, Johnson NP, Watts NB, et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *New England journal of medicine* 2017; 377: 28-40
139. Petraglia F, Parke S, Serrani M, Mellinger U, Romer T. Estradiol valerate plus dienogest versus ethinylestradiol plus levonorgestrel for the treatment of primary dysmenorrhea. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2014; 125: 270-274
140. Edelman A, Micks E, Gallo MF, Jensen JT, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014, DOI: [10.1002/14651858.CD004695.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004695.pub3): Cd004695
141. Jensen JT, Schlaff W, Gordon K. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertility and sterility* 2018; 110: 137-152.e131
142. Muzii L, Di Tucci C, Achilli C, Di Donato V, Musella A, Palaia I, Panici PB. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology* 2016; 214: 203-211
143. Grandi G, Xholli A, Napolitano A, Palma F, Cagnacci A. Pelvic pain and quality of life of women with endometriosis during quadriphasic estradiol valerate/dienogest oral contraceptive: a patientpreference prospective 24-week pilot study. *Reproductive sciences (thousand oaks, calif)* 2015; 22: 626-632
144. Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertility and sterility* 2017; 107: 533-536
145. Maggiore ULR, Remorgida V, Scala C, Tafi E, Venturini PL, Ferrero S. Desogestrel-only contraceptive pill versus sequential contraceptive vaginal ring in the treatment of rectovaginal endometriosis infiltrating the rectum: a prospective open-label comparative study. *Acta obstetrica ET gynecologica scandinavica* 2014; 93: 239-247
146. Priya K, Rajaram S, Goel N. Comparison of combined hormonal vaginal ring and low dose combined oral hormonal pill for the treatment of idiopathic chronic pelvic pain: a randomised trial. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2016; 207: 141-146

147. Chaichian S, Kabir A, Mehdizadehkashi A, Rahmani K, Moghimi M, Moazzami B. Comparing the Efficacy of Surgery and Medical Therapy for Pain Management in Endometriosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain physician* 2017; 20: 185-195
148. Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Archives of gynecology and obstetrics* 2015; 292: 37-43
149. Adachi K, Takahashi K, Nakamura K, Otake A, Sasamoto N, Miyoshi Y, Shioji M, Yamamoto Y, Fujitani M, Wakimoto A, Tokuhira A, Kobayashi E, Yoshimura A, Sawada K, Kimura T. Postoperative administration of dienogest for suppressing recurrence of disease and relieving pain in subjects with ovarian endometriomas. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2016; 32: 646-649
150. Fu J, Song H, Zhou M, Zhu H, Wang Y, Chen H, Huang W. Progesterone receptor modulators for endometriosis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017; 7: Cd009881
151. Xue HL, Yu N, Wang J, Hao WJ, Li Y, Liu MY. Therapeutic effects of mifepristone combined with gestrinone on patients with endometriosis. *Pakistan journal of medical sciences* 2016; 32: 12681272
152. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, DOI: 10.1002/14651858.CD001751.pub3
153. Feng X, Wang X. Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Molecular pain* 2018; 14: 1744806918770320
154. Sharghi M, Mansurkhani SM, Larky DA, Kooti W, Niksefat M, Firoozbakht M, Behzadifar M, Azami M, Servatyari K, Jouybari L. An update and systematic review on the treatment of primary dysmenorrhea. *JBRA assisted reproduction* 2018, DOI: 10.5935/1518-0557.20180083
155. Iacovides S, Baker FC, Avidon I. The 24-h progression of menstrual pain in women with primary dysmenorrhea when given diclofenac potassium: a randomized, double-blinded, placebocontrolled crossover study. *Archives of gynecology and obstetrics* 2014; 289: 993-1002
156. Vitagliano A, Noventa M, Quaranta M, Gizzo S. Statins as Targeted "Magical Pills" for the Conservative Treatment of Endometriosis: May Potential Adverse Effects on Female Fertility Represent the "Dark Side of the Same Coin"? A Systematic Review of Literature. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif)* 2016; 23: 415-428
157. Giampaolino P, Della Corte L, Foreste V, Bifulco G. Is there a Relationship Between Vitamin D and Endometriosis? An Overview of the Literature. *Current pharmaceutical design* 2019; 25: 2421-2427
158. Maia Jr H, Haddad C, Casoy J. The effect of pycnogenol on patients with dysmenorrhea using lowdose oral contraceptives. *International journal of women's health* 2014; 6: 1019-1022
163. Amin MM, Ait-Allah AS, Ali Ael S, Salem RA, Ahmed SR, Alsammani MA. Inferior hypogastric plexus blockade versus acupuncture for the management of idiopathic chronic pelvic pain: A randomized clinical trial. *Biomedical journal* 2015; 38: 317-322
164. Bai HY, Bai HY, Yang ZQ. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation therapy for the treatment of primary dysmenorrheal. *Medicine* 2017; 96: e7959
301. Engel CC, Jr., Walker EA, Engel AL, Bullis J, Armstrong A. A randomized, double-blind crossover trial of sertraline in women with chronic pelvic pain. *Journal of psychosomatic research* 1998; 44: 203-207
302. Sator-Katzenschlager SM, Scharbert G, Kress HG, Frickey N, Ellend A, Gleiss A, KozekLangenecker SA. Chronic pelvic pain treated with gabapentin and amitriptyline: a randomized controlled pilot study. *Wiener klinische Wochenschrift* 2005; 117: 761-768
303. Brown J, PM OB, Marjoribanks J, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *The Cochrane database* 10.1002/14651858.CD001396.pub2: CD001396
304. Walker EA, Sullivan MD, Stenchever MA. Use of antidepressants in the management of women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993; 20: 743-751
305. Stones RW, Price C. Health services for women with chronic pelvic pain. *J R Soc Med* 2002; 95: 531-535
306. Lewis SC, Bhattacharya S, Wu O, Vincent K, Jack SA, Critchley HO, Porter MA, Cranley D, Wilson JA, Horne AW. Gabapentin for the Management of Chronic Pelvic Pain in Women (GaPP1): A Pilot Randomised Controlled Trial. *PLoS one* 2016; 11: e0153037
307. AbdelHafeez MA, Reda A, Elnaggar A, El-Zeneiny H, Mokhles JM. Gabapentin for the management of chronic pelvic pain in women. *Archives of gynecology and obstetrics* 2019; 300: 1271-1277
308. Agarwal MM, Elsi Sy M. Gabapentenois in pain management in urological chronic pelvic pain syndrome: Gabapentin or pregabalin? *Neurourology and urodynamics* 2017; 36: 2028-2033
309. Mira TA, Giraldo PC, Yela DA, Benetti-Pinto CL. Effectiveness of complementary pain treatment for women with deep endometriosis through Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS): randomized controlled trial. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2015; 194: 1-6



---

## Deutsche Schmerzgesellschaft, 2020 [3].

Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen; S3-Leitlinie (LONTS), Langfassung, 2. Aktualisierung

### Zielsetzung/Fragestellung

Die Leitlinie nimmt zu Indikationen und Kontraindikationen sowie zur Durchführung einer  $\geq 4$ -wöchigen Therapie mit opioidhaltigen Analgetika Stellung. Bezüglich des Stellenwertes von opioidhaltigen Analgetika im Vergleich zu anderen medikamentösen sowie nicht - medikamentösen Therapieoptionen bei chronischen Schmerzsyndromen verweist die Leitlinie auf deutsche S3 - Leitlinien zu den jeweiligen Krankheitsbildern und - falls solche nicht vorliegen - auf internationale Leitlinien, welche dem deutschen S3-Niveau entsprechen.

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

Update: planmäßige Aktualisierung der Leitlinie; 2. Aktualisierung

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Suche nach LL in Pubmed am 04.01.2019
- Literatursuche nach neuen RCTs in CENTRAL, PubMed und PsycINFO von Oktober 2013 bis Juni 2019

#### LoE

- Oxford 2009 Klassifikation

Klasse	Therapie	Diagnostik	Prognose
1a	Systematische Übersicht (SR) von randomisierten klinischen Studien (RCTs)	SR von diagnostischen Klasse 1-Studien; Clinical Decision Rule (CDR) <sup>#</sup> von Klasse 1b-Studien aus verschiedenen Zentren	SR von Inzeptionskohortenstudien; CDR <sup>#</sup> , validiert in verschiedenen Populationen
1b	Einzelne RCTs	Validierungskohortenstudie mit guten <sup>*</sup> Referenzstandards; oder CDR <sup>#</sup> getestet in einem Zentrum	Inzeptionskohortenstudie mit > 80% Follow-up; CDR <sup>#</sup> validiert in einer Population
1c	Alles-oder-Nichts <sup>*</sup>	Absolute SpPins und SnNouts <sup>*</sup>	Alles-oder-nichts Fallserien
2a	SR von Kohortenstudien	SR von diagnostischen Klasse 2- Studien	SR von retrospektiven Kohortenstudien oder Placebo-Gruppen in RCTs
2b	Einzelne Kohortenstudie oder RCT mäßiger Qualität	explorative Kohortenstudien mit guten Referenzstandards; CDR <sup>#</sup> nach Ableitung, oder validiert nur an Teilgruppen <sup>*</sup> oder Datenbanken	Retrospektive Kohortenstudie oder Follow-up der Placebogruppe in einem RCT; CDR <sup>#</sup> nach Ableitung, oder validiert nur an Teilgruppen <sup>*</sup>
2c	„Outcomes“-Research-Studien, Ökologische Studien		„Outcomes“-Research-Studien

3a	SR <sup>*</sup> von Fall-Kontrollstudien	SR <sup>*</sup> von Klasse 3-Studien	
3b	Einzelne Fall-Kontrollstudie	Nicht-konsequente Studie; oder ohne konsistent angewandte Referenzstandards	
4	Fallserien (oder Kohorten-/Fall-Kontrollstudien mäßiger Qualität <sup>*</sup> )	Fall-Kontrollstudien, schlechter oder nicht unabhängiger Referenzstandard	Fallserien oder prognostische Kohortenstudien mäßiger Qualität <sup>*</sup>
5	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz, oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz, oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz, oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen

*An die Evidenzklasse kann ein Minuszeichen (-) angehängt werden, um zu zeigen, dass keine schlüssige Antwort gegeben werden kann wegen: entweder einer einzelnen Arbeit mit weitem Konfidenzintervall oder eines SR mit beunruhigender Heterogenität. Derartige Evidenz ist als „unschlüssig“ zu werten und kann somit nur zu einem Evidenzgrad D führen.*

## GOR

- Cochrane Risk of Bias Table und nach GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

Empfehlungs-grad	Beschreibung	Syntax	Bedeutung	Symbol
A	Starke positive Empfehlung	„Soll“	Nach Ansicht * der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme sehr vielen Patienten zu empfehlen und wenigen Patienten mit Begründung nicht zu empfehlen.	↑↑
B	Positive Empfehlung	„Sollte“	Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme der Mehrheit der Patienten zu empfehlen und einer Minderheit (einigen) Patienten nicht zu empfehlen.	↑

0	Offen	„Kann erwogen werden „	Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme bei einigen Patienten zu empfehlen (empfehlenswert).	↔
B	Negative Empfehlung	„Sollte nicht“	Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme der Mehrheit der Patienten nicht zu empfehlen und einer Minderheit (einigen) Patienten zu empfehlen.	↓
A	Starke negative Empfehlung	„Soll nicht“	Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme sehr vielen Patienten nicht zu empfehlen und wenigen Patienten mit Begründung zu empfehlen.**	↓↓

## Mögliche Indikationen und Kontraindikationen einer Behandlung mit opioidhaltigen Analgetika

[...]

Konsensbasierte Empfehlung: Bei allen anderen nicht-tumorbedingten chronischen Schmerzen (siehe unten) kann eine Therapie mit opioidhaltigen Analgetika auf Grund unzureichender Datenlage nur als individueller Therapieversuch erwogen werden. Offene Empfehlung

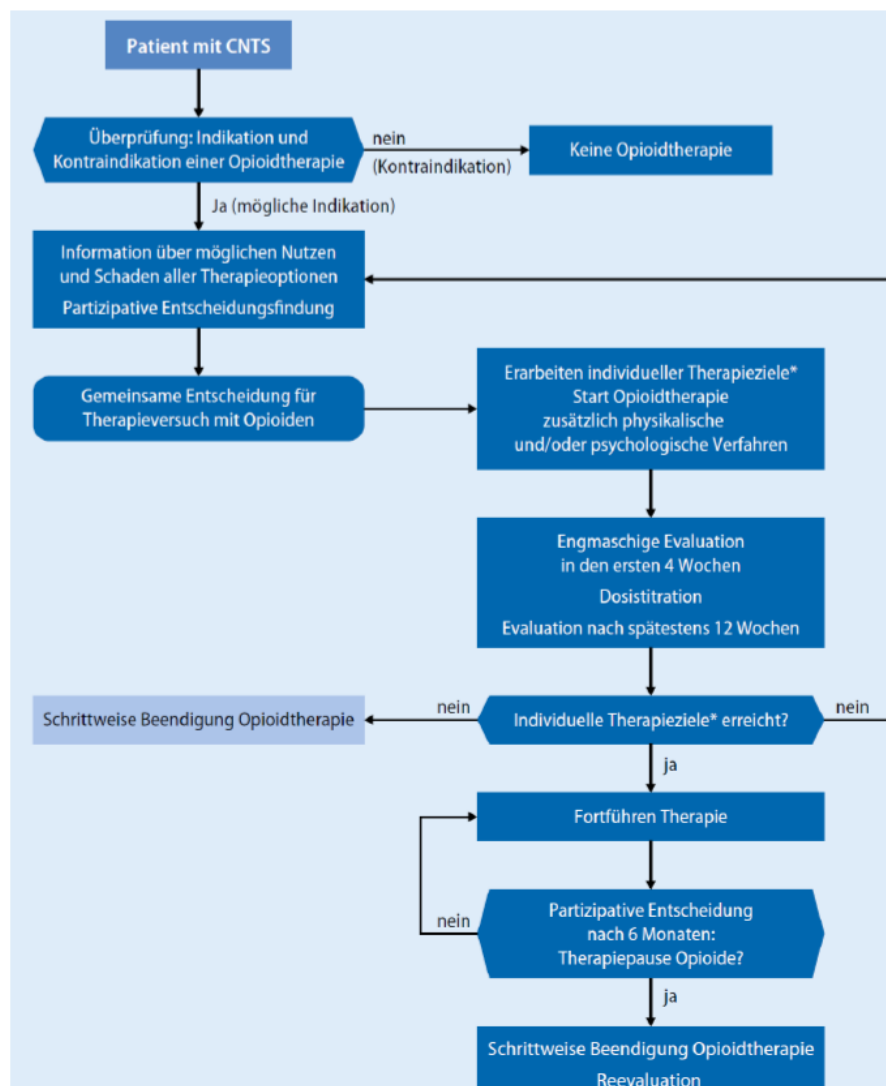
Mögliche Indikationen für eine kurz-, mittel-, und langfristige Therapie mit opioidhaltigen Analgetika sind:

[...]

23. Chronischer Unterbauchschmerz der Frau bei ausgeprägten Verwachsungen (ICD 10 N73.6) und / oder multilokulärer Endometriose (ICD-10 N80.x) Neu 2019: Konsens (79%; 76%)

Kommentar: Die oben genannten Indikationen sind weder durch kontrollierte Studien belegt noch gibt es eindeutige Hinweise für einen Schaden oder negative Effekte, bzw. negative Aussagen aus anderen Leitlinien. Für einen individuellen Therapieversuch gelten die in Abschnitt III geschilderten Aussagen zur Praxis der Opioidtherapie in besonderer Weise.

Abbildung 1: Algorithmus der Therapie mit opioidhaltigen Analgetika bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (CNTS)



\* z. B. 30% Schmerzreduktion und/oder Verbesserung der Funktionsfähigkeit im Alltag bei von Patient und Arzt tolerablen Nebenwirkungen; eine weitere mögliche

**National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017 [7].**

Endometriosis: diagnosis and management

## Zielsetzung/Fragestellung

This guideline makes recommendations for the diagnosis and management of endometriosis in community services, gynaecology services and specialist endometriosis services (endometriosis centres). The guideline also covers the care of women with confirmed or suspected endometriosis, including recurrent endometriosis. It includes women who do not have symptoms but have endometriosis discovered incidentally. Special consideration was given to young women (aged 17 and under). The guideline does not cover the investigation of fertility problems related to endometriosis, care of women with endometriosis occurring outside the pelvis, nor postmenopausal women.

- What is the effectiveness of analgesics for reducing pain in women with endometriosis, including recurrent and asymptomatic endometriosis?
- What is the effectiveness of the following treatments for endometriosis, including recurrent and asymptomatic endometriosis:
  - surgery
  - combined surgery and hormonal treatment?
- What is the effectiveness of hysterectomy with or without oophorectomy, including recurrent and asymptomatic endometriosis, in managing endometriosis?

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu.

### Recherche/Suchzeitraum:

- All searches were conducted in MEDLINE, Embase and The Cochrane Library. All searches were updated in December 2016.

### LoE/GoR

**Table 5: Overall quality of outcome evidence in GRADE level**

Overall quality of outcome evidence in GRADE level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low	Any estimate of effect is very uncertain.

- strength of the recommendation (for example, the word ‘offer’ was used for strong recommendations and ‘consider’ for weak recommendations)

### Sonstige methodische Hinweise

- Full literature searches, critical appraisals (GRADE) and evidence reviews were completed for all review questions. Recommendations were drafted on the basis of the group's interpretation of the available evidence, taking into account the balance of benefits, harms and costs between different courses of action. This was either done formally, in an economic model, or informally.
- 2021 Update of the NICE guideline NG73: "We propose not to update the NICE guideline on endometriosis: diagnosis and management. We will, however, make an editorial amendment to the section on referral for women with suspected or confirmed endometriosis to highlight that women with endometriosis outside the pelvic cavity should be referred to a specialist endometriosis centre." [6]

### **Recommendations**

#### Analgesics

##### *Recommendations*

- 32. For women with endometriosis-related pain, discuss the benefits and risks of analgesics, taking into account any comorbidities and the woman's preferences.
- 33. Consider a short trial (for example, 3 months) of paracetamol or a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) alone or in combination for first-line management of endometriosis-related pain.
- 34. If a trial of paracetamol or an NSAID (alone or in combination) does not provide adequate pain relief, consider other forms of pain management and referral for further assessment.

##### *Key conclusions*

- The Committee concluded that a short trial of analgesics for first line management of pain in women with endometriosis-related pain is appropriate.

##### *Clinical evidence statements*

- Very low quality evidence from 1 crossover RCT (n=20) showed that there was no difference in overall pain relief, unintended effects or need for supplementary analgesia when women with endometriosis received naproxen sodium compared to placebo for 2 menstrual cycles, although there was uncertainty around the estimate.

#### Neuromodulators

##### *Recommendations*

- 35. For recommendations on using neuromodulators to treat neuropathic pain, see the NICE guideline on neuropathic pain [8].

##### *Key conclusions*

- The Committee concluded that there was currently insufficient evidence for the effectiveness of neuromodulators in managing pain of women with endometriosis.
- Little confidence was placed in the evidence for a method of administering local anaesthetics, which is not currently used in the NHS and hence the Committee decided not to make any recommendation regarding this technique.
- They agreed that the recommendations set out in NICE guidance CG173 would be generalizable to women with endometriosis and therefore cross-referenced to this guidance.

##### *Clinical evidence statements*

- No evidence was identified that addressed the effectiveness of commonly used neuropathic analgesics.

## Hormonal medical treatments

### *Recommendations*

- 36. Explain to women with suspected or confirmed endometriosis that hormonal treatment for endometriosis can reduce pain and has no permanent negative effect on subsequent fertility.
- 37. Offer hormonal treatment (for example, the combined oral contraceptive pill or a progestogen) to women with suspected, confirmed or recurrent endometriosis.
- 38. If initial hormonal treatment for endometriosis is not effective, not tolerated or is contraindicated, refer the woman to gynaecology service, specialist endometriosis service (endometriosis centres) or paediatric and adolescent gynaecology service for investigation and treatment options.

### *Key conclusions*

- The Committee concluded that women should be offered the oral combined contraceptive pill or progestogens as the first-line treatment for pain relief.
- However, if these were contraindicated or if women did not tolerate them, or found the treatments to be ineffective, they should be referred to a gynaecologist to discuss the alternative management options of hormonal treatment or laparoscopy.
- Throughout the process, the Committee stressed the importance of the woman's choice and of fully informing them about their options.

### *Clinical evidence statements*

#### Comparison 1: GnRH agonist versus no treatment

- Pain: Very low quality evidence from 1 trial (n=35) found a clinically significant beneficial effect of GnRH agonist treatment (buserelin IN) compared with expectant management for dysmenorrhoea relief (measured using VAS) at 12 weeks after starting treatment.

#### Comparison 2: GnRH agonist versus placebo

- Dysmenorrhoea: Moderate quality evidence from 1 trial (n=88) demonstrated a clinically significant beneficial effect of GnRH agonist treatment (leuprorelin IM depot) compared with placebo in the reduction of dysmenorrhoea (measured using VAS) at 12 weeks after starting treatment.
- Pelvic pain: Moderate quality evidence from 1 trial (n=88) demonstrated a clinically significant beneficial effect of GnRH agonist treatment (leuprorelin IM depot) compared with placebo in the reduction of pelvic pain (measured using VAS) at 12 weeks after starting treatment. Moderate quality evidence from 1 trial (n=46) found a clinically significant beneficial effect of GnRH agonist treatment (triptorelin IM depot) compared with placebo in the cessation of pelvic tenderness at 6 months after starting treatment.
- Dyspareunia: Moderate quality evidence from 1 trial (n=88) demonstrated a clinically significant beneficial effect of GnRH agonist treatment (leuprorelin IM depot) compared with placebo in the reduction of deep dyspareunia (measured using VAS) at 12 weeks after starting treatment. Very low quality evidence from 1 trial (n=46) found a clinically significant difference between GnRH agonist treatment (triptorelin IM depot) and placebo in the cessation of pelvic tenderness at 6 months after starting treatment.

#### Comparison 3: Combined oral contraceptive pill versus placebo

- Pain: Low and moderate quality evidence from 1 trial (n=96) found a clinically significant beneficial effect of treatment with a combined oral contraceptive compared with placebo for dysmenorrhoea (measured using VAS), but no clinically significant difference

between treatments for non-menstrual pelvic pain score (measured using VAS) or induration.

Comparison 4: GnRH agonist versus danazol

- Pain: Moderate quality evidence from 1 RCT (n=59) found no clinically significant difference between GnRH agonist treatment (nafarelin IN) compared with danazol for pelvic tenderness and pelvic induration at 3 months (during treatment period) and at the end of the 6 month treatment period.

Comparison 7: GnRH agonist 1 + placebo versus GnRH agonist 2 + placebo

- Pain: Low quality evidence from 1 RCT (n=192) found no clinical significant differences between GnRH agonist treatments (nafarelin 200mcg twice per day (BDS) IN and IM placebo compared with leuprolide depot 3.75mg IM plus IN placebo) for pelvic tenderness and pelvic induration at 6 months after the end of the treatment period.

Comparison 9: GnRH agonist + placebo versus danazol + placebo

- Pain: Very low quality evidence from 1 RCT (n=49) found no clinically significant difference between GnRH agonist treatment (nafarelin 200mcg BDS -400mcg/d- IN) and oral placebo compared with oral danazol (200mg 3 times per day (TDS)) plus IN placebo for pelvic tenderness and pelvic induration at 6 months after the end of the treatment period. Very low quality evidence from 1 RCT (n=96) found no clinically significant differences between GnRH agonist treatment (nafarelin 200mcg BDS -400mcg/d- IN) and oral placebo compared with danazol (200mg TDS) plus IN placebo for pelvic tenderness and pelvic induration at 12 months after the end of the treatment period. Low quality evidence from 1 RCT (n=253) found no clinically significant difference between GnRH agonist treatment (leuprolide 3.75mg monthly IM) and oral placebo compared with oral danazol (800mg once daily) plus IM placebo for pelvic tenderness at 6 months after the end of the treatment period.

Comparison 10: Depot medroxyprogesterone acetate versus cOCP + danazol

- Pain: Moderate quality evidence from 1 RCT (n=80) found a clinically significant beneficial effect of depot medroxyprogesterone acetate treatment compared with cOCP plus danazol for dysmenorrhoea at 6 months after starting treatment and at the end of the treatment period (at 12 months). Very low- to low-quality evidence from the same study reported no clinically significant difference between the 2 intervention groups for dyspareunia and non-menstrual pelvic pain at 6 months after starting treatment and at the end of the treatment period (at 12 months).

Comparison 11: GnRH agonist (triptorelin) + E/P pill versus E/P pill

- Pain: One RCT (n=102) reported a clinically significant beneficial effect of GnRH agonist (triptorelin) + E/P pill (gestodene 0.75 mg/ethinylestradiol 0.03 mg) treatment compared with E/P pill (gestodene 0.75 mg/ethinylestradiol 0.03 mg) alone for dysmenorrhoea and non-menstrual pelvic pain at 8 months during the treatment period and for dysmenorrhoea at the end of the treatment period (at 12 months). Evidence was of low to moderate quality. Low quality evidence from the same study found no clinically significant beneficial effect of E/P pill (gestodene 0.75 mg/ethinylestradiol 0.03 mg) compared with GnRH agonist (triptorelin) + E/P pill (gestodene 0.75 mg/ethinylestradiol 0.03 mg) treatment for non-menstrual pelvic pain at the end of treatment period (at 12 months).

Comparison 12: GnRH agonist (goserelin) versus cOCP

- Pain: Low quality evidence from 1 RCT (n=57) demonstrated a clinically significant beneficial effect of GnRH agonist (goserelin) treatment compared with cOCP (0.02 mg ethinylestradiol and 0.15 mg desogestrel) for dyspareunia at the end of the treatment period (at 6 months). The same study reported no clinically significant difference

between the 2 study arms for non-menstrual pelvic pain and dysmenorrhoea at the end of the treatment period (at 6 months) and for dyspareunia, non-menstrual pelvic pain and dysmenorrhoea at 6 months after the treatment period. Evidence was of very low to low quality.

### Surgical management and combinations of treatment

#### *Recommendations*

- 40. Ask women with suspected or confirmed endometriosis about their symptoms, preferences and priorities with respect to pain and fertility, to guide surgical decision-making.
- 41. Discuss surgical management options with women with suspected or confirmed endometriosis. Discussions may include:
  - what a laparoscopy involves
  - that laparoscopy may include surgical treatment (with prior patient consent)
  - how laparoscopic surgery could affect endometriosis symptoms
  - the possible benefits and risks of laparoscopic surgery
  - the possible need for further surgery (for example, for recurrent endometriosis or if complications arise)
  - the possible need for further planned surgery for deep endometriosis involving the bowel, bladder or ureter.
- 42. Perform surgery for endometriosis laparoscopically unless there are contraindications.
- 43. During a laparoscopy to diagnose endometriosis, consider laparoscopic treatment of the following, if present:
  - peritoneal endometriosis not involving the bowel, bladder or ureter.
  - uncomplicated ovarian endometriomas.
- 44. As an adjunct to surgery for deep endometriosis involving the bowel, bladder or ureter, consider 3 months of gonadotrophin-releasing hormone agonists before surgery.
- 45. Consider excision rather than ablation to treat endometriomas, taking into account the woman's desire for fertility and her ovarian reserve. Also see ovarian reserve testing in the NICE guideline on fertility problems.

#### *Key conclusions*

- The Committee concluded that clinicians should discuss with women whether they would like uncomplicated endometriomas or peritoneal endometriosis to be treated if found during diagnostic laparoscopy. The discussion should highlight the potential risks and benefits of the laparoscopy and allow women to make an informed choice regarding their treatment.
- As there was evidence that post-surgical hormonal therapy gave additional benefit over surgery alone, the Committee recommended that this be offered after surgery. Although there was no evidence available regarding the use of GnRH agonists prior to surgery, the Committee agreed that a recommendation should be made to support this because based on their experience and knowledge, pre-operative GnRH agonists can reduce surgical complications such as bleeding. The decision to use GnRH agonists pre-operatively should be made on an individual patient basis and only in severe deep disease.

#### *Clinical evidence statements*



#### Laparoscopic treatment (excision or ablation) versus diagnostic laparoscopy for endometriosis

- Overall pain at 6 months: Very low quality evidence from 1 study of 69 women with endometriosis showed a clinically significant improvement in overall pain at 6 months associated with laparoscopic treatment compared with diagnostic laparoscopy for endometriosis.
- Overall pain at 12 months: Low quality evidence from 1 study of 69 women with endometriosis found a clinically significant improvement in overall pain at 12 months associated with laparoscopic treatment compared with diagnostic laparoscopy for endometriosis.

#### Excision versus diagnostic laparoscopy for endometriosis

- Overall pain at 6 months: High quality evidence from 1 study including 39 women with endometriosis found a clinically significant improvement in overall pain at 6 months associated with excision compared with diagnostic laparoscopy.
- Overall pain score at 6 months: Very low quality evidence from 1 study including 16 women with endometriosis found a clinically significant reduction in overall pain score at 6 months associated with diagnostic laparoscopy compared with excision.
- Overall pelvic pain score at 12 months: Moderate quality evidence from 1 study including 16 women with endometriosis found a clinically significant reduction in overall pain score at 12 months' follow-up associated with diagnostic laparoscopy compared with excision.
- Pelvic pain score at 6 months: Moderate quality evidence from 1 study including 39 women with endometriosis found no clinically significant difference in pelvic pain scores at 6 months associated with excision compared with diagnostic laparoscopy.
- Dysmenorrhoea pain score at 6 months: Moderate quality evidence from 1 study including 39 women with endometriosis found that there was no clinically significant difference in dysmenorrhoea pain score at 6 months associated with excision compared with diagnostic laparoscopy.
- Dyspareunia pain score at 6 months: Moderate quality evidence from 1 study including 39 women with endometriosis found that there was no clinically significant difference in dyspareunia pain score at 6 months associated with excision compared with diagnostic laparoscopy.
- Health-related quality of life: Low quality evidence from 1 study including 39 women with endometriosis reported that there was no clinically significant difference in the mean EQ-5D index summary score at 6-month follow-up in the excision groups compared with the diagnostic laparoscopy group. Moderate quality evidence from the same study reported a clinically significant increase in the mean EQ-5D VAS summary score at 6 months associated with excision compared with diagnostic laparoscopy, but no clinically significant difference in the mean SF-12 physical and mental component scores at 6-month follow-up associated with excision compared with diagnostic laparoscopy.

#### Excisional surgery versus ablative surgery for endometriosis

- Pain scores (improvement from baseline in VAS scores at 12 months): Low to very low quality evidence from 1 randomised controlled trial comprising 103 women with endometriosis showed similar improvement in pain score in the laparoscopic excision and laparoscopic ablation groups for global pain as well as pelvic pain and dyspareunia at 12 months follow-up. One study reported the reduction in VAS score at 5-year follow-up, however, the clinical significance of reported outcomes could not be calculated.

- Unintended effects of treatment (improvement from baseline in VAS score at 12 months follow up): Moderate to low quality evidence from 1 randomised controlled trial comprising 103 women with endometriosis showed no clinically significant differences between the 2 treatments in nausea, vomiting and bloating at 12 months follow-up.

#### Pairwise comparison of combinations of treatments

##### *Recommendations*

- 46. After laparoscopic excision or ablation of endometriosis, consider hormonal treatment (with, for example, the combined oral contraceptive pill), to prolong the benefits of surgery and manage symptoms.

##### *Key conclusions*

- The Committee based their recommendations on the findings of the NMA, which demonstrated that adding hormonal treatment following surgery (laparoscopic excision or ablation) reduces the risk of recurrence and symptoms, so it should be offered to women post-surgery unless they want to conceive.

#### Hysterectomy (with or without oophorectomy) in combination with surgical management

##### *Recommendations*

- 47. If hysterectomy is indicated (for example, if the woman has adenomyosis or heavy menstrual bleeding that has not responded to other treatments), excise all visible endometriotic lesions at the time of the hysterectomy.
- 48. Perform hysterectomy (with or without oophorectomy) laparoscopically when combined with surgical treatment of endometriosis, unless there are contraindications.
- 49. For women thinking about having a hysterectomy, discuss:
  - what a hysterectomy involves and when it may be needed
  - the possible benefits and risks of hysterectomy
  - the possible benefits and risks of having oophorectomy at the same time
  - how a hysterectomy (with or without oophorectomy) could affect endometriosis symptoms
  - that hysterectomy should be combined with excision of all visible endometriotic lesions
  - endometriosis recurrence and the possible need for further surgery
  - the possible benefits and risks of hormone replacement therapy after hysterectomy with oophorectomy (also see the NICE guideline on menopause).

##### *Clinical Evidence Statements*

- Very low quality evidence from 1 retrospective cohort study with 97 participants showed that there was no clinically significant difference between the 2 interventions for reoperation free survival up to 7 years.
- Very low quality evidence from 1 retrospective cohort study with 136 participants that after a mean follow-up of 4 years 10 months, there was a lower rate of reoperation after hysterectomy with oophorectomy compared to hysterectomy with ovarian conservation.
- Very low quality evidence from 1 retrospective cohort study with 136 participant that after a mean follow-up of 4 years 10 months, there was a lower rate of pain recurrence after hysterectomy with oophorectomy compared to hysterectomy with ovarian conservation.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2022) am 23.11.2022

#	Suchfrage
1	[mh Endometriosis]
2	(Endometriosis* or Endometrioma*):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Nov 2017 to present to present

### Systematic Reviews in PubMed am 23.11.2021

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	Suchfrage
1	Endometriosis[mh]
2	Endometriosis*[tiab] OR Endometrioma*[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR

#	Suchfrage
	(((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
5	(#4) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in PubMed am 23.11.2022

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	Endometriosis[mh]
2	Endometrios*[tiab] OR Endometrioma*[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 23.11.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JMN.** Laparoscopic surgery for endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(10):Cd011031. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011031.pub3>.
2. **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG).** Diagnostik und Therapie der Endometriose; S2k-Leitlinie, Langfassung, Version 4.0 [online]. AWMF-Registernummer: 015-045. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 24.11.2022]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-045|\\_S2k\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Endometriose\\_2020-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-045|_S2k_Diagnostik_Therapie_Endometriose_2020-09.pdf).
3. **Deutsche Schmerzgesellschaft.** Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS); S3-Leitlinie, Langfassung, 2. Aktualisierung [online]. AWMF-Registernummer: 145-003. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 24.11.2022]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/145-003|\\_S3\\_LONTS\\_2020-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/145-003|_S3_LONTS_2020-10.pdf).
4. **European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE).** Endometriosis [online]. Grimbergen (BEL): ESHRE; 2022. [Zugriff: 14.11.2022]. URL: [https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Endometriosis/ESHRE-GUIDELINE-ENDOMETRIOSIS-2022\\_2.pdf?la=en&hash=E1628E24D374F3EE6C9651EDB33235F8EB8ACBDA](https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Endometriosis/ESHRE-GUIDELINE-ENDOMETRIOSIS-2022_2.pdf?la=en&hash=E1628E24D374F3EE6C9651EDB33235F8EB8ACBDA).
5. **Leonardi M, Gibbons T, Armour M, Wang R, Glanville E, Hodgson R, et al.** When to do surgery and when not to do surgery for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol 2020;27(2):390-407.
6. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** 2021 exceptional surveillance of endometriosis: diagnosis and management (NICE guideline NG73); surveillance report [online]. London (GBR): NICE; 2021. [Zugriff: 24.11.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/resources/2021-exceptional-surveillance-of-endometriosis-diagnosis-and-management-nice-guideline-ng73-pdf-14114259980485>.
7. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Endometriosis: diagnosis and management; full guideline [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 24.11.2022]. (NICE guideline; Band NG73). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/evidence/full-guideline-pdf-4550371315>.
8. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Neuropathic pain in adults: pharmacological in non-specialist settings [online]. Last update September 2020. London (GBR): NICE; 2013. [Zugriff: 24.11.2022]. (Clinical guideline; Band CG173).

URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/evidence/full-guideline-pdf-4840898221>.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-296**

**Kontaktdaten**

*DGf Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) der DGGG, DGf Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPF), Deutsche Schmerzgesellschaft*

Stand: 24.01.2022

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

Zur Behandlung mäßiger bis starker Schmerzen von Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde

**Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz?  
Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Da Ätiologie und Pathogenese der Endometriose noch nicht abschließend geklärt sind, gibt es bisher keine kausale Therapie. In der Behandlung mäßiger bis starker Schmerzen bei Endometriose werden in Deutschland insofern zahlreiche spezifische und unspezifische symptomatische Verfahren eingesetzt: operative, medikamentöse (hormonell und nicht hormonell), psychotherapeutische, physiotherapeutische, sowie komplementärmedizinische Verfahren. Für viele dieser Verfahren gibt es nur einen geringen Grad der Evidenz in Bezug auf ihre Wirksamkeit; die Empfehlungen beruhen auf dem Konsens der Fachgesellschaften in der S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Endometriose“ (AWMF-Nr. 015/045) [1]. Für chronische Schmerzen der Patientinnen mit Endometriose ist auch die S2k Leitlinie „Chronischer Unterbauchschmerz der Frau“ (AWMF-Nr.016/001) relevant, die derzeit aber in Überarbeitung ist [2].

Die primäre kausale und symptomatische Behandlung mäßiger bis starker Schmerzen von Patientinnen mit Endometriose ist vor allem im Bereich der gynäkologischen Versorgung angesiedelt und wird hier koordiniert mit gezielter Hinzuziehung anderer Berufsgruppen. Den Schwerpunkt der Versorgung stellt die operative und hormonelle Therapie dar.

Es erscheint sinnvoll, zwischen der Erstdiagnose (bzw. dem V. a. Endometriose) und der rezidierten, vor allem wiederholt rezidierten Erkrankung zu unterscheiden. In der Primärsituation steht die operative – idealerweise laparoskopische – Therapie zunächst im Vordergrund. Die Laparoskopie mit intraoperativer Gewebeentnahme zur histologischen Untersuchung ist der Goldstandard zur Sicherung der Verdachtsdiagnose einer Endometriose [3, 4]. Die operative Beseitigung der Endometrioseherde führte in vielen Studien zu einer signifikanten Reduktion der Beschwerden. Bei der symptomatischen Patientin mit tief infiltrierender Endometriose sollte eine komplette Resektion angestrebt werden, wenn die erwarteten Vorteile einer Schmerzreduktion, die Nachteile einer möglichen Organbeeinträchtigung (z.B. Sexualität, Blasen-, Darmfunktion, Sensibilitäts- und Motorikstörungen) überwiegen [5].

Hormonelle Therapieansätze, wie GnRH-Analoga oder orale Gestagene und Kontrazeptiva entfalten ihre Wirkung über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse und führen zu einem generellen Hypoöstrogenismus. Dies führt dann zu einer Reduktion der Läsionsgröße und -aktivität der Endometriose. Lokale Therapieansätze, wie hormonhaltige Intrauterinpressare wirken über eine direkte Endometriumatrophie und Stromadezidualisierung. Das Ziel dabei ist die Induktion einer therapeutischen Amenorrhoe.

Als Erstliniensubstanz sollte ein systemisch gegebenes Gestagen eingesetzt werden. Die umfangreichste Evidenz und die Zulassung existiert für das Gestagen Dienogest.

In der Zweitlinientherapie können kombinierte orale Kontrazeptiva, andere Gestagene inklusive lokaler Anwendung (z. B. Hormonspiralen (Mirena®, Jaydess®, Kayleena®)) oder GnRH-Analoga (z. B. Triptorelin, Leuprorelin, Goserelin,





<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><i>DGf Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) der DGGG, DGf Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPFH), Deutsche Schmerzgesellschaft</i></p> <p>Stand: 24.01.2022</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Zur Behandlung mäßiger bis starker Schmerzen von Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde</p>
<p>thisch: Trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin), SNRI (Duloxetin), Pregabalin/Gabapentin, Cannabinoide nozizeptiv: Opioiden). Dazu vorliegende Daten beziehen sich in erster Linie auf den chronischen Unterbauchschmerz und vielfach empirische Daten oder Kasuistiken. Indikation für eine symptomatische Therapie sind auch chronisch-überlappende Schmerzsyndrome, für die vermutlich nozioplastische Mechanismen eine zentrale Rolle spielen, mit Indikation für trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin) und SNRI (Duloxetin). In der S3-Leitlinie „Langzeittherapie mit Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS) (AWMF-Nr. 145/003) wurde in der Aktualisierung von 2020 ein chronischer Unterbauchschmerz der Frau bei ausgeprägten Verwachsungen und/oder multilokulärer Endometriose als Indikation für einen individuellen Therapieversuch neu mit aufgenommen, kontrollierte Studien liegen zu diesen Indikationen nicht vor [7].</p> <p>Weiteren Optionen sind psychotherapeutische Verfahren (schmerzbezogene Verhaltenstherapie inkl. akzeptanzbasierter Verfahren) und Behandlung von Beckenbodendysbalance bzw. -triggerpunkten durch Physiotherapie, manuelle Therapie oder TENS sowie eine multimodale Schmerztherapie empfohlen [2]. Insgesamt ist dabei eine interdisziplinär abgestimmte Behandlung sinnvoll und notwendig.</p> <p><b>LANGZEITTHERAPIE MIT OPIOIDEN BEI NICHT-TUMORBEDINGTEN SCHMERZEN (LONTS)</b></p> <p>In der Aktualisierung von 2020 wurde ein Chronischer Unterbauchschmerz der Frau bei ausgeprägten Verwachsungen (ICD 10 N73.6) und / oder multilokulärer Endometriose (ICD-10 mit einem Konsens (79%; 76%) als Indikation für einen individuellen Therapieversuch (keine kontrollierten Studien liegen zur Fragestellung vor) neu mit aufgenommen.</p> <p>Ein weiterer Behandlungsstandard für Patientinnen mit mäßigen bis starken Schmerzen bzw. assoziiertem Schmerzsyndrom ist das Hinzuziehen von Fachärzten für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie oder Psychologische Psychotherapeuten. Es gibt zu wenige Daten zu spezifischen psychotherapeutischen Interventionen bei Patientinnen mit Endometriose. In einer randomisiert-kontrollierten Studie profitieren die Patientinnen von Psychotherapie mit somatosensorischer Stimulation. Dabei verbesserten sich Schmerz und Lebensqualität [8]. In einem aktuellen Review werden 9 Studien zusammengefasst, bei denen körperbezogene Verfahren zur Anwendung kamen, die Autoren kommen zu dem Schluss, dass diese therapeutischen Ansätze erfolgversprechend sind im Hinblick auf die Reduktion von Schmerz, Angst, Depression, Stress und Fatiguesymptomatik, fordern aber gleichfalls weitere randomisiert-kontrollierte Studien zum Thema [9]. Somit ist beim heutigen Stand der Datenlage davon auszugehen, dass körperbezogene Psychotherapieverfahren zu einer Verbesserung der Lebensqualität und Schmerzreduktion bei Endometriosepatientinnen beitragen.</p> <p>Die primäre Versorgung der Patientinnen mit Endometriose findet in der (spezialisierten) Praxis von niedergelassenen Frauenärztinnen und -ärzten statt. Zur Durchführung von symptomorientierender Diagnostik und operativen Therapien erfolgt eine Vorstellung in stationären Versorgungseinheiten oder spezialisierten Einrichtungen. Diese sollten im sektorenübergreifenden Netzwerk alle notwendigen Fachdisziplinen beinhalten. Dies ist in einer zertifizierten Struktur (zertifizierte Endometriosesprechstunde, zertifizierte Endometrioseeinheit/ -klinik oder zertifiziertem Endometriosezentrum) realisierbar und diese sind deutschlandweit erreichbar. Trotz dieser Versorgungsstruktur vergehen in den deutschsprachigen Ländern durchschnittlich 10 Jahre zwischen dem ersten Auftreten von im Zusammenhang mit Endometriose stehenden Beschwerden und der Diagnosestellung.</p>

<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><i>DGf Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) der DGGG, DGf Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPF), Deutsche Schmerzgesellschaft</i></p> <p>Stand: 24.01.2022</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Zur Behandlung mäßiger bis starker Schmerzen von Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde</p>
<p><b>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „mäßigen bis starken Schmerzen bei Endometriose“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b></p> <p>Die Kriterien für eine Behandlungsentscheidung werden in Abhängigkeit von der gynäkologischen Untersuchung und dem Vorliegen pathologischer Befunde bzw. in Abhängigkeit von der Anamnese getroffen.</p> <p>Eine operative Therapie, d. h. Laparoskopie findet zur Diagnosesicherung statt und ist bei einer symptomatischen, d. h. Schmerz verursachenden, tief infiltrierenden Endometriose und Organdestruktionen indiziert. Hier sollte eine komplette Resektion angestrebt werden, wenn dadurch eine Schmerzreduktion zu erreichen ist und die Nachteile im Sinne einer Organbeeinträchtigung, wie Sexualität, Blasen-, Darmfunktion, Sensibilitäts- und Motorikstörungen überwogen werden. Zurückhaltung ist bei wiederholten operativen Eingriffen zur Schmerzreduktion bei Endometriose geboten, da vorbestehende chronische Schmerzsyndrome ein negativer prognostischer Prädiktor für den Erfolg einer Operation sind. Sie finden dennoch regelhaft bei Patientinnen mit mäßigen und starken Schmerzen statt.</p> <p>Hormonelle Therapien können in den unterschiedlichen Darreichungsformen in Form der beschriebenen Erstlinien und Zweitlinientherapie in einer Langzeiteinnahme gegeben werden.</p> <p>Bei rezidivierenden Beschwerden und somit auch Schmerzen sollte eine medikamentöse Therapie vor einer erneuten operativen Therapie durchgeführt werden, außer es liegen zwingende Gründe für eine Operation vor [5]. Hier hat auch die interdisziplinäre Versorgung einen zunehmenden Stellenwert mit Berücksichtigung psychotherapeutischer, physiotherapeutischer und schmerztherapeutischer Kompetenz, entsprechend dem bio-psycho-sozialen Ansatz der Behandlung chronischer Schmerzen.</p> <p>Eine weitere Behandlungsmöglichkeit stellt die Eskalation der medikamentösen symptomatischen Therapie jenseits der Gabe von NSAR und anderen Nicht-Opioiden dar. Diese erfolgt bei unzureichender Schmerzreduktion und/oder Unverträglichkeit und/oder Kontraindikationen für eine operative oder hormonelle Therapie.</p> <p>Insgesamt sollte im Rahmen der symptomatischen Diagnostik und Therapie chronischer Schmerzen bei der Endometriose ein interdisziplinärer und multimodaler Ansatz berücksichtigt werden [1,2].</p>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. <i>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.. Diagnostik und Therapie der Endometriose, 2020. <a href="https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-045.html">https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-045.html</a>.</i></li><li>2. <i>Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V.. Chronischer Unterbauchschmerz der Frau, in Überarbeitung 2022. <a href="https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/016-001.html">https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/016-001.html</a>.</i></li><li>3. Schliep, K.C., et al., <i>Endometriosis diagnosis and staging by operating surgeon and expert review using multiple diagnostic tools: an inter-rater agreement study.</i> BJOG, 2017. <b>124</b>(2): p. 220-229.</li><li>4. Hirsch, M., et al., <i>Diagnosis and management of endometriosis: a systematic review of international and national guidelines.</i> Bjog, 2018. <b>125</b>(5): p. 556-564.</li></ol>

<b>Kontaktdaten</b> <i>DGf Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) der DGGG, DGf Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPFH), Deutsche Schmerzgesellschaft</i>  Stand: 24.01.2022
Indikation gemäß Beratungsantrag  Zur Behandlung mäßiger bis starker Schmerzen von Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde
<ol style="list-style-type: none"><li>5. Chaichian, S., et al., <i>Comparing the Efficacy of Surgery and Medical Therapy for Pain Management in Endometriosis: A Systematic Review and Meta-analysis</i>. Pain Physician, 2017. <b>20</b>(3): p. 185-195.</li><li>6. Marjoribanks, J., et al., <i>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea</i>. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(7).</li><li>7. <i>Deutsche Schmerzgesellschaft. Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS), 2020. <a href="https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/145-003.html">https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/145-003.html</a>.</i></li><li>8. Meissner, K., et al., <i>Psychotherapy With Somatosensory Stimulation for Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Controlled Trial</i>. Obstet Gynecol, 2016. <b>128</b>(5): p. 1134-1142.</li><li>9. Evans, S., et al., <i>Psychological and mind-body interventions for endometriosis: A systematic review</i>. J Psychosom Res, 2019. <b>124</b>: p. 109756.</li></ol>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-296**

**Kontaktdaten**

*DGf Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Endometriose (AGEM) der DGGG, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) der DGGG, DGf Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPF), Deutsche Schmerzgesellschaft*

Stand: 24.04.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung mäßiger bis starker Schmerzen von Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde

**Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

*Die Erstlinientherapie bei Patientinnen mit Endometriose besteht in der Einnahme von einem Gestagenmonopräparat. Dieses ist so zu dosieren, dass eine vaginale Blutungsfreiheit erreicht wird. In der Zweitlinientherapie stehen neben oralen Kontrazeptiva GnRH-Analoga und alternative Applikationsformen von Gestagenen, wie z. B. Gestagen haltige Intrauterinpeessare zur Verfügung. Auch hier ist das Ziel die Blutungsfreiheit. Für dieses Vorgehen gibt es einen Konsens der Fachgesellschaften in der S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Endometriose“ (AWMF-Nr. 015/045) [1]. Für chronische Schmerzen der Patientinnen mit Endometriose ist auch die S2k-Leitlinie „Chronischer Unterbauchschmerz der Frau“ (AWMF-Nr. 016/001) relevant [2].*

*Falls kombinierte orale Kontrazeptiva und Gestagene nicht zu einer ausreichenden Beschwerdelinderung führen, dann steht folgender Behandlungsstandard zur Verfügung:*

**1. Abklärung einer Operationsindikation**

Eine operative Therapie, d. h. Laparoskopie findet zur Diagnosesicherung bei allen Formen der Endometriose (oberflächliche Endometrioseherde, tiefe Endometrioseherde, Endometriome (Zysten an den Eierstöcken) und Adenomyosis uteri) statt. Eine Operation ist bei einer symptomatischen, d. h. Schmerz verursachenden, tief infiltrierenden Endometriose und/ oder Organdestruktionen indiziert. Hier sollte eine komplette Resektion angestrebt werden, wenn dadurch eine Schmerzreduktion zu erreichen ist und die Nachteile im Sinne einer Organbeeinträchtigung, wie Sexualität, Blasen-, Darmfunktion, Sensibilitäts- und Motorikstörungen abgewogen werden.

Zurückhaltung ist bei wiederholten operativen Eingriffen zur Schmerzreduktion bei Endometriose geboten, da vorbestehende chronische Schmerzsyndrome ein negativer prognostischer Prädiktor für den Erfolg einer Operation sind. Sie finden dennoch regelhaft bei Patientinnen mit moderaten bis schweren Schmerzen statt.

**2. GnRH oder alternative Applikationsmethoden (z. B. hormonhaltige Intrauterinpeessare IUP)**

*GnRH Analoge (z. B. Triptorelin, Leuprorelin, Goserelin, Nafarelin) stellen neben einer Gestagenmonotherapie die einzig zugelassene Medikation für die Behandlung einer Endometriose dar. Die Anwendung erfolgt in Absprache mit der Patientin unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils.*

Lokale Therapieansätze, wie hormonhaltige Intrauterinpeessare (IUP) wirken über eine direkte Endometriumatrophie und Stromadezidualisierung. Das Ziel dabei ist die Induktion einer therapeutischen

<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><i>DGf Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Endometriose (AGEM) der DGGG, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) der DGGG, DGf Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPPFG), Deutsche Schmerzgesellschaft</i></p> <p>Stand: 24.04.2022</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Zur Behandlung mäßiger bis starker Schmerzen von Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde</p>
<p>Amenorrhoe. Die meisten Daten liegen hier für das Gestagen Levonorgestrel als IUP (Abgabe 20 µg Levonorgestrel in 24 Stunden) zur Schmerzkontrolle und Rezidivprävention als individuellen Therapieversuch vor [3]. Auch hier ist eine langfristige Therapie mit dem Ziel der Amenorrhoe vorgesehen.</p> <p>Sämtliche Formen der Hormontherapie zeigen eine Reduktion Endometriose-assoziiierter Beschwerden. Sie unterscheiden sich bezüglich der auftretenden Nebenwirkungen.</p> <p><b>3. Schmerztherapie</b></p> <p>Schmerztherapeutisch ist eine Differenzierung von moderaten bis starken Schmerzen in akute und chronische Schmerzen sinnvoll. Mechanistisch stehen bei akuten Schmerzen vermutlich für die meisten Patientinnen in erster Linie nozizeptive Mechanismen im Vordergrund, bei chronischen Schmerzen zusätzlich nozioplastische und neuropathische, wobei je nach Ausprägung des Krankheitsbildes auch zu akuten Schmerzen bereits multiple Mechanismen beitragen können. Weitere detailliertere Ausführungen zur symptomatischen Schmerztherapie finden sie in einer Stellungnahme aus 2021 (2021-B-445), die im Anhang beigelegt wurde.</p> <p><b>4. Psychosomatische Mitbehandlung</b></p> <p>Es gibt zu wenige Daten zu spezifischen psychotherapeutischen Interventionen bei Patientinnen mit Endometriose. In einer randomisiert-kontrollierten Studie profitieren die Patientinnen von Psychotherapie mit somatosensorischer Stimulation. Dabei verbesserten sich Schmerz und Lebensqualität [4]. In einem aktuellen Review werden 9 Studien zusammengefasst, bei denen körperbezogene Verfahren zur Anwendung kamen, die Autoren kommen zu dem Schluss, dass diese therapeutischen Ansätze erfolgversprechend sind im Hinblick auf die Reduktion von Schmerz, Angst, Depression, Stress und Fatigue-Symptomatik, fordern aber gleichfalls weitere randomisiert-kontrollierte Studien zum Thema [5]. Somit ist beim heutigen Stand der Datenlage davon auszugehen, dass körperbezogene Psychotherapieverfahren zu einer Verbesserung der Lebensqualität und Schmerzreduktion bei Endometriosepatientinnen beitragen.</p> <p><b>5. Integrative Therapie</b></p> <p>Es existieren einige kleinere, prospektive, randomisierte Studien, die verschiedene integrative Therapiemethoden hinsichtlich der Effektivität der Schmerzreduktion bei primärer Dysmenorrhoe untersuchten, wobei in diesen Untersuchungen sehr selten der Nachweis einer bestehenden Endometriose erbracht werden musste. Die Schmerzreduktion lag meist im Bereich der Placebo-, Vergleichs- oder Kontrollgruppe, selten war die Verumgruppe überlegen. Die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen/Teilnehmerinnen war in der Regel eher niedrig. Der Studienzeitraum bzw. die Nachbeobachtungszeit lag bei maximal 6 bis 12 Monaten. Hinsichtlich der Fertilität ist die Datenlage unzureichend. Verschiedene chinesische Phytotherapeutika, Kalzium, Lichttherapie, Akupunktur,</p>

<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><i>DGf Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Endometriose (AGEM) der DGGG, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) der DGGG, DGf Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPF), Deutsche Schmerzgesellschaft</i></p> <p>Stand: 24.04.2022</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Zur Behandlung mäßiger bis starker Schmerzen von Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde</p>
<p>Elektroakupunktur, Moxibustion, Injektion von Lokalanästhetika in Schmerztriggerpunkte, Manualtherapie und Physical Exercise können zur primären Behandlung der primären Dysmenorrhoe angewandt werden.</p> <p><b>6. Weitere Off Label Therapieoptionen</b></p> <p><i>Erste Studien konnten eine Effektivität von GnRH-Antagonisten bezüglich Schmerzreduktion bei Patientinnen mit Endometriose bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil zeigen. Die Wirkung besteht über einen kompetitiven Antagonismus von GnRH an GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse, dadurch wird die Ausschüttung von LH und FSH unterbunden. An Nebenwirkungen tritt eine verringerte Knochenmineraldichte, ein erhöhter Lipidspiegel und eine erhöhte Inzidenz von Hitzewallungen auf. Die Nebenwirkungsrate ist geringer als unter Agonisten-Therapie. Ein basaler Östrogenspiegel bleibt hier erhalten, so dass seltener eine sogenannte „Add-back“ Therapie zur Reduzierung der Nebenwirkungsrate in Form von Östrogen und Gestagen notwendig ist.</i></p> <p><i>In der Arbeit von Taylor et al. (2017) werden die Ergebnisse zweier ähnlicher Studien (Elaris Endometriosis I und II (EM I und II); beide doppelblind, randomisiert und mit einer Laufzeit von 6 Monaten) beschrieben, bei denen die Effektivität zweier unterschiedlicher Dosierungen von Elagolix (150 mg täglich oder 200 mg 2-mal täglich) hinsichtlich der Linderung von schmerzhaften Menstruationen und Beckenschmerzen untersucht wurde [6]. Die in die Studie eingeschlossenen 872 Patientinnen wiesen alle eine klinische bestätigte Endometriose auf und litten an moderaten bis schweren durch die Endometriose bedingten Schmerzen. Die Studienautoren schlussfolgerten, dass eine Behandlung mit Elagolix, sowohl in niedriger, als auch in hoher Dosierung, schmerzhafte Menstruationen und Beckenschmerzen bei Endometriose-Patientinnen verbessert. Bei der Behandlung mit Elagolix sollten unerwünschte Ereignisse berücksichtigt werden, die durch einen niedrigen Östrogengehalt bedingt werden.</i></p> <p><i>In einer randomisiert, Plazebo kontrollierten, doppel-blinden Phase 2 Studie (EDELWEISS Studie) reduzierte Linzagolix signifikant die mit Endometriose verbundenen Schmerzen und verbesserte die Lebensqualität bei einer Dosis von 75 – 200 mg und verringerte dosisabhängig die Knochenmarkdichte [7].</i></p> <p><i>Eine weitere randomisierte, Plazebo kontrollierten, doppelblinde Phase 2 Studie linderte Relugolix 40 mg die mit Endometriose verbundenen Schmerzen in einer Dosis-Wirkungsbeziehung. Relugolix zeigte eine Wirksamkeit und Sicherheit die mit der von Leuprorelin vergleichbar ist [8].</i></p> <p>Bei persistierenden Beschwerden nach einer Gestagenmonotherapie und/ oder Therapie mit oralen Kontrazeptiva ist eine interdisziplinäre Versorgung unter Berücksichtigung psychotherapeutischer, physiotherapeutischer, schmerztherapeutischer und gynäkologischer Kompetenz anzustreben. Diese ist in einer zertifizierten Struktur (zertifizierte Endometriosesprechstunde, zertifizierte Endometrioseeinheit/ - klinik oder zertifiziertem Endometriosezentrum) am ehesten realisierbar. Zertifizierte Strukturen sind für Patientinnen deutschlandweit niedrigschwellig und meist heimatnah erreichbar.</p>

<b>Kontaktdaten</b>  <i>DGf Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Endometriose (AGEM) der DGGG, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) der DGGG, DGf Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPFGB), Deutsche Schmerzgesellschaft</i>  Stand: 24.04.2022
Indikation gemäß Beratungsantrag  Zur Behandlung mäßiger bis starker Schmerzen von Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurde
<b>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „mäßiger bis starker Schmerzen von Endometriose“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b>  Die Behandlungsentscheidungen werden in Absprache mit der Patientin in Abhängigkeit von den bisherigen Therapien in Bezug auf die Erkrankung an Endometriose, weiteren Beschwerden und der Lebenssituation der Patientin abgestimmt. Hierbei stehen die im ersten Absatz genannten Therapieoptionen zur Verfügung.

### Literatur

1. Burghaus, S., et al., *Diagnosis and Treatment of Endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/045, August 2020)*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2021. **81**(4): p. 422-446.
2. *Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V.. Chronischer Unterbauchschmerz der Frau, in Überarbeitung 2022.*  
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/016-001.html>.
3. Lee, K.H., et al., *Comparison of the efficacy of dienogest and levonorgestrel-releasing intrauterine system after laparoscopic surgery for endometriosis*. J Obstet Gynaecol Res, 2018. **44**(9): p. 1779-1786.
4. Meissner, K., et al., *Psychotherapy With Somatosensory Stimulation for Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Controlled Trial*. Obstet Gynecol, 2016. **128**(5): p. 1134-1142.
5. Evans, S., et al., *Psychological and mind-body interventions for endometriosis: A systematic review*. J Psychosom Res, 2019. **124**: p. 109756.
6. Taylor, H.S., et al., *Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist*. N Engl J Med, 2017. **377**(1): p. 28-40.
7. Donnez, J., et al., *Treatment of endometriosis-associated pain with linzagolix, an oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist: a randomized clinical trial*. Fertil Steril, 2020. **114**(1): p. 44-55.
8. Osuga, Y., et al., *Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose-response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Fertil Steril, 2021. **115**(2): p. 397-405.