

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat (Ryeqo®)*

Gedeon Richter Pharma GmbH

### **Modul 3 A**

*Symptomatische Therapie von Uterusmyomen*

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

Stand: 27.08.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	73
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	75
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	78
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	79
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	81
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	81
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	95
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	95
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	95
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	97
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	98
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	98
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	99
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	101

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: FIGO-Klassifikation der Myome [3] .....	17
Tabelle 3-2: Studien zur Prävalenz von Uterusmyomen.....	28
Tabelle 3-3: Ableitung der Prävalenz von symptomatischen Uterusmyomen in Deutschland anhand von publizierten Studien .....	31
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation .....	32
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patientinnen zwischen 30 und 49 Jahren mit der Diagnose Uterusmyom (D25) und paralleler Verordnung einer medikamentösen Therapie für das Jahr 2019 .....	35
Tabelle 3-6: Übersicht der verordneten Therapien bei GKV-Patientinnen mit der Diagnose „D25“ im Jahr 2019 .....	36
Tabelle 3-7: DRG-Statistik zu Uterusmyom-bedingten invasiven Verfahren in Deutschland für das Jahr 2019 .....	39
Tabelle 3-8: Bestimmung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation basierend auf den Daten des IQVIA™ Disease Analyzer sowie der deutschen Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes .....	40
Tabelle 3-9: Anzahl der Patientinnen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	42
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patientin pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patientin (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
Tabelle 3-14: Stationäre Kosten der invasiven Maßnahmen .....	64
Tabelle 3-15: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	68
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	71
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patientin) .....	72
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patientin).....	74
Tabelle 3-20: Risikofaktoren für VTE .....	85

Tabelle 3-21: Risikofaktoren für ATE .....	86
Tabelle 3-22: Nebenwirkungen .....	94
Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken .....	96
Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten .....	96
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	97
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	99

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Lage der Uterusmyome.....	16

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
aEMR	<i>Anonymized Electronic Medical Records</i>
ATE	Arterielle Thromboembolie
BMD	<i>Bone Mineral Density</i>
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DRG	<i>Diagnostis Related Groups</i>
E2	Estradiol
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FIGO	<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	<i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>
Hb	Hämoglobin
Hk	Hämatokrit
InEK	Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IU	<i>International Unit</i>
LASH	Laparoskopisch assistierte suprazervikale Hysterektomie
LAVH	Laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie
MRgFUS	Magnetresonanztomographie-gesteuerter fokussierter Ultraschall
NETA	Norethisteronacetat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
USg	Ultraschallgesteuert
TLH	Totale laparoskopische Hysterektomie
VTE	Venöse Thromboembolie
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®), die bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen angewendet wird [1], im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) dargestellt.



Gemäß Fachinformation wird die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) angewendet „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen“ [1]. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für dieses Anwendungsgebiet wurde vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs gemäß § 8 AM-NutzenV (Vorgangsnummer: 2020-B-330) [2] wie folgt festgelegt:

*„Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von:*

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

Gedeon Richter beurteilt die im Anschluss an das Beratungsgespräch erfolgte nachträgliche Benennung von Ulipristalacetat als weitere Therapieoption neben den Gestagenen im Rahmen einer symptomorientierten Behandlung aufgrund bestehender Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Risikos einer Leberschädigung durch Ulipristalacetat [3, 4], sowie aufgrund des aktuell unklaren Stellenwerts in der Versorgung, kritisch. Im Abschnitt 3.1.2 ist dies ausführlich begründet. Aus Sicht von Gedeon Richter sollte Ulipristalacetat aufgrund des Risikos einer Leberschädigung nur als die letzte verbliebene Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet eingestuft und erst nach Ausschöpfung aller anderen Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Gedeon Richter stimmt mit der Benennung einer **patientenindividuellen Therapie** als geeignete zVT überein.

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

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde am 19. Januar 2021 im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA (Vorgangsnummer: 2020-B-330) festgelegt [2]. Dabei wurde vom G-BA die folgende zVT definiert

*„Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von:*

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

Hinsichtlich des Studien-Designs enthält die Niederschrift außerdem den Hinweis, dass auch eine Single-Komparator-Studie geeignet sein kann, um einen Zusatznutzen für eine entsprechende Teilpopulation abzuleiten [2]:

*„[...] Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.“*

Somit können zur Ableitung des Zusatznutzens auch Studien herangezogen werden, deren Komparator einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie entspricht.

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

Gedeon Richter stimmt mit der Benennung einer **patientenindividuellen Therapie** als geeignete zVT im Rahmen des G-BA-Beratungsgesprächs überein. Auch teilt Gedeon Richter die Einschätzung des G-BA, dass die nachfolgend aufgeführten einzelnen Therapieoptionen Teil einer patientenindividuellen Therapie zur Behandlung von symptomatischen Uterusmyomen darstellen:

- *abwartendes Vorgehen*
- *eine symptomorientierte Behandlung:*
  - *Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung (Menorrhagie, Hypermenorrhoe) ausreichend ist)*

- *invasive Behandlungsoptionen*

Dagegen beurteilt Gedeon Richter die im Anschluss an das Beratungsgespräch erfolgte nachträgliche Benennung von Ulipristalacetat als weitere Therapieoption neben den Gestagenen im Rahmen einer symptomorientierten Behandlung aufgrund bestehender Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Risikos einer Leberschädigung durch Ulipristalacetat [3, 4] sowie aufgrund des aktuell unklaren Stellenwerts in der Versorgung kritisch:

- *eine symptomorientierte Behandlung:*
  - *Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung (Menorrhagie, Hypermenorrhoe) ausreichend ist)*
  - *Ulipristalacetat (für Patientinnen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und/oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind)*

Hier ist zu erwähnen, dass Ulipristalacetat in der im Beratungsgespräch benannten zVT des G-BA nicht enthalten war. Kurz vor dem Beratungsgespräch mit dem G-BA, welches am 19.01.2021 stattfand, hatte sich der Zulassungsstatus von Ulipristalacetat nochmals geändert. Diese Änderung erfolgte auf Grundlage des Abschlusses eines Risikobewertungsverfahrens zu Ulipristalacetat 5 mg seitens der europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicine Agency*, EMA), das im März 2020 eingeleitet worden war [5, 6]. Die Zulassung des Fertigarzneimittels *Esmya*<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff Ulipristalacetat 5 mg war während des Risikobewertungsverfahrens durch die EMA ausgesetzt; *Esmya*<sup>®</sup> war dementsprechend in Deutschland in diesem Zeitraum nicht verkehrsfähig.

Bereits im Jahr 2018 hatte der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) zusätzliche Maßnahmen für Ulipristalacetat 5 mg beschlossen, die das Risiko für das Auftreten von Leberschädigungen bei mit Ulipristalacetat 5 mg behandelten Patientinnen minimieren sollten. In Deutschland veröffentlichte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) am 03.08.2018 einen entsprechenden Rote-Hand-Brief [7]. Ulipristalacetat 5 mg war vor Einleitung dieses Risikobewertungsverfahrens durch die EMA in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen:

- *„Ulipristalacetat ist indiziert zur präoperativen Behandlung mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, für die eine Operation vorgesehen ist.*
- *Ulipristalacetat ist indiziert zur Intervall-Therapie mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter.“*

Anlass des erneuten Risikobewertungsverfahrens war abermals das Risiko für Leberschädigungen, das zuvor bereits zum Rote-Hand-Brief geführt hatte. Dieses Risiko wurde

nun zunächst vom PRAC und anschließend erstmals auch vom Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) der EMA bewertet.

Im Rahmen der Überprüfung kam der PRAC zu der Einschätzung, dass es keine Faktoren gebe, anhand derer hinsichtlich der Leberschädigungen besonders gefährdete Patientinnen charakterisiert werden könnten. Außerdem konnte der PRAC keine geeigneten Maßnahmen zur Risikoreduktion identifizieren. Aufgrund dessen sprach sich der PRAC gegen die Verkehrsfähigkeit von Ulipristalacetat in der Europäischen Union (EU) aus. Der CHMP bestätigte die Bewertung des PRAC zur Einschätzung des Risikos einer Leberschädigung. Allerdings kam der CHMP im November 2020 zur Einschätzung, dass der Nutzen von Ulipristalacetat bei Patientinnen ohne Behandlungsalternativen die beobachteten Anwendungsrisiken dennoch überwiege. Infolgedessen sprach der CHMP die Empfehlung aus, Ulipristalacetat für die Behandlung prämenopausaler Frauen, die nicht operiert werden können oder bei denen eine Operation nicht erfolgreich war, weiterhin zur Verfügung zu stellen [4].

Dieser Einschätzung des CHMP folgte die Europäische Kommission am 11. Januar 2021; die EU-Kommissionsentscheidung wurde am 14.01.2021 auf der Website der EMA veröffentlicht. Die Zulassung von Ulipristalacetat 5 mg wurde mit einem neuen Anwendungsgebiet wiederhergestellt. Das neue Anwendungsgebiet stellt im Vergleich zum ursprünglichen Anwendungsgebiet eine Eingrenzung der Patientenpopulation dar, bei der eine Behandlung mit Ulipristalacetat 5 mg angezeigt ist:

- *„Ulipristalacetat ist indiziert zur Intervall-Therapie mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und/oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind.“*

Ulipristalacetat darf somit nicht mehr präoperativ zur Kontrolle der Symptome von Uterusmyomen eingesetzt werden. Gemäß den Angaben in der Fachinformation von Esmya<sup>®</sup> muss bei der Einnahme von Ulipristalacetat eine engmaschige Kontrolle der Leberwerte erfolgen [3]:

*„Vor Beginn der Behandlung müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden. Die Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn die Transaminasen (Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST)) den oberen Normwert um mehr als das Zweifache überschreiten (isoliert oder in Kombination mit einem Bilirubinwert, der den oberen Normwert um mehr als das Zweifache überschreitet (Bilirubin > 2 x ULN). Während der Behandlung müssen während der ersten beiden Behandlungsintervalle einmal monatlich Leberfunktionstests durchgeführt werden.“*

Aufgrund des geänderten Zulassungsstatus von Ulipristalacetat 5 mg wurde im Anschluss an das Beratungsgespräch vom 19.01.2021 nochmals im Unterausschuss Arzneimittel bezüglich der zVT für die Relugolix-Kombinationstherapie beraten. Die zVT wurde daraufhin wie folgt geändert:

*„Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von:*

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

Diese Ergänzung spiegelt im Wesentlichen das neue Anwendungsgebiet von Ulipristalacetat 5 mg gemäß Zulassung wider und besagt, dass dieser Wirkstoff im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie der moderaten bis schweren Symptome eines Gebärmutter-Myoms eine in Betracht zu ziehende zweckmäßige Vergleichstherapieoption sei.

Aus Sicht von Gedeon Richter ist Ulipristalacetat 5 mg jedoch keine geeignete Ergänzung der zuvor während der Beratung benannten zVT. Bei der Festlegung der zVT sind gemäß § 6 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA u. a. folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Die zVT soll „vorzugsweise eine Therapie [sein], [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat“.
- Die zVT soll „nach dem aktuell anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören“.

Hinsichtlich beider Kriterien bestehen aus Sicht von Gedeon Richter derzeit entscheidende Unsicherheiten, die zum jetzigen Zeitpunkt die Eignung von Ulipristalacetat 5 mg als Therapieoption im Rahmen der zVT in Frage stellen:

- Bereits nach Einleitung des ersten Risikobewertungsverfahrens zu Ulipristalacetat 5 mg im Jahr 2018 beobachtete die EMA einen massiven Rückgang um mehr als 50 % bei der Patientenexposition gegenüber Esmya<sup>®</sup> [4]. Dies illustriert den bereits zu diesem Zeitpunkt bestehenden Verlust des Stellenwertes von Ulipristalacetat 5 mg in der praktischen Anwendung. Die Aussetzung der Zulassung von Ulipristalacetat 5 mg im Rahmen der Sicherheitsüberprüfung führte anschließend notwendigerweise dazu, dass keine Patientinnen mehr mit diesem Wirkstoff behandelt wurden. Es ist daher derzeit völlig unklar, welchen Stellenwert Ulipristalacetat 5 mg nach Wiederherstellung der Zulassung und Wiedereinführung auf den deutschen Markt in der praktischen Anwendung haben wird. In keinem Fall ist davon auszugehen, dass die Erfahrungen, die vor dem Rote-Hand-Brief und vor dem Risikobewertungsverfahren mit dem Wirkstoff gemacht wurden, auf die neue Situation mit geänderter Zulassung und zusätzlichen Risikoabwägungen übertragen werden können. In diesem Sinne ist Gedeon

Richter nicht der Ansicht, dass der Wirkstoff sich unter diesen geänderten Bedingungen bereits „in der praktischen Anwendung bewährt hat“. Als Therapieoption im Rahmen der zVT kommt er daher nicht in Frage.

- Diese Position wird unterstützt durch die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zur zVT. Diese schreibt bezüglich Ulipristalacetat:

*„Die Therapie mit dem selektiven Progesteron-Rezeptor-Modulator Ulipristal-Acetat (Esmya®) wird aufgrund der berichteten Todesfälle bei akutem Leberversagen nicht mehr empfohlen“.*

Als Quelle wird hier auf den Rote-Hand-Brief von 2018 verwiesen. (Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass, wie von der DGGG aufgeführt, Fälle von akutem Leberversagen auftraten, in deren Folge eine Lebertransplantation notwendig wurde. In diesem Zusammenhang wurde ein Todesfall berichtet, dieser trat jedoch infolge einer Sepsis nach der durchgeführten Lebertransplantation auf.) Da seit 2018 keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse hinsichtlich geeigneter Maßnahmen zur Reduktion des Risikos einer möglichen Leberschädigung identifiziert wurden, ist anzunehmen, dass sich an dieser Einschätzung der DGGG auch durch die Wiederherstellung der Zulassung im Januar 2021 nichts geändert hat. Es ist aus Sicht von Gedeon Richter daher fraglich, ob Ulipristalacetat „nach dem aktuell anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören“ kann, wenn die stellungnehmende Fachgesellschaft derzeit eine Empfehlung ablehnt.

- Zudem sei darauf hingewiesen, dass die Entscheidung des CHMP zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Ulipristalacetat 5 mg nicht einstimmig getroffen wurde. 13 der insgesamt 31 Mitglieder des CHMP erklärten schriftlich, dass sie die Einschätzung des PRAC teilten, der zu dem Schluss gekommen war, dass keine zusätzlichen Maßnahmen ermittelt werden konnten, die eine wirksame Minimierung des Risikos einer Leberschädigung sicherstellen könnten, und daher das Risiko den Nutzen von Ulipristalacetat überwiege. Dies zeigt deutlich, dass bezüglich der praktischen Anwendung und Zweckmäßigkeit von Ulipristalacetat 5 mg in der Indikation Gebärmutter-Myom anhand des aktuell anerkannten Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse derzeit kein Konsens vorliegt.

Gedeon Richter vertritt daher die Position, dass sich Ulipristalacetat nach Wiedereinführung auf den deutschen Markt zunächst unter den geänderten Bedingungen in der praktischen Anwendung bewähren muss. In der Anwendung werden sich zudem neue wissenschaftliche Erkenntnisse ergeben, die eine Neubewertung des therapeutischen Stellenwerts des Wirkstoffs ermöglichen sollten. Da dieser Stellenwert auf Grundlage des derzeitigen Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse jedoch in hohem Maße unklar ist, ist Ulipristalacetat 5 mg zum jetzigen Zeitpunkt als Therapieoption im Rahmen der zVT aus Sicht von Gedeon Richter kritisch zu bewerten. Wie auch in der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs festgehalten, kommt Ulipristalacetat als Therapieoption nur für Patientinnen infrage, „die keine

Behandlungsmöglichkeiten haben und die einen entsprechend großen Leidensdruck haben“ [2]. Folglich sollte Ulipristalacetat aufgrund des Risikos einer Leberschädigung nur als die letzte verbliebene Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet eingestuft und erst nach Ausschöpfung aller anderen Therapieoptionen in Betracht gezogen werden.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Die hier gemachten Angaben zur zVT basieren auf der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs, das am 19.01.2021 stattfand (Vorgangsnummer 2020-B-330) [2]. Die Angaben zum Anwendungsgebiet der Relugolix-Kombinationstherapie wurden der Fachinformation für Ryeqo<sup>®</sup> entnommen [1]. Zusätzliche Angaben wurden den in Abschnitt 3.1.4 angegebenen Referenzen entnommen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gedeon Richter Plc. (2021): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2021. [Zugriff: 27.07.2021]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152087/anx\\_152087\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152087/anx_152087_de.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2020-B-330. [VERTRAULICH].
3. Gedeon Richter Plc. (2012): Esmya<sup>®</sup> 5 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 29.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. European Medicines Agency (EMA) (2021): Annex IV Scientific conclusions. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/esmya-epar-scientific-conclusions-annex-iv\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/esmya-epar-scientific-conclusions-annex-iv_en.pdf).
5. European Medicines Agency (EMA) (2020): Ulipristal acetate 5 mg medicinal products Article-31 referral - Notification. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products-article-31-referral-notification\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products-article-31-referral-notification_en.pdf).
6. European Medicines Agency (EMA) (2020): Suspension of ulipristal acetate for uterine fibroids during ongoing EMA review of liver injury risk. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/suspension-ulipristal-acetate-uterine-fibroids-during-ongoing-ema-review-liver-injury-risk\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/suspension-ulipristal-acetate-uterine-fibroids-during-ongoing-ema-review-liver-injury-risk_en.pdf).
7. Gedeon Richter Pharma GmbH (2018): Rote-Hand-Brief Esmya<sup>®</sup> 5 mg Tabletten. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-esmya-ec.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-esmya-ec.pdf?__blob=publicationFile&v=4).



### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

#### Krankheitsbild und Klassifizierung

Uterusmyome (auch als Gebärmutter-Myome, Myome der Gebärmutter oder Leiomyome bezeichnet) sind häufig auftretende gutartige, monoklonale Tumore, die sich ausgehend von einer einzelnen glattmuskulären (myometrialen) somatischen Stammzelle in der Muskelwand des Uterus entwickeln können [1]. Die Einteilung der Uterusmyome erfolgt unter anderem anhand ihrer Lage (Abbildung 3-1): submuköse Myome wachsen direkt angrenzend an das Endometrium (Uterusschleimhaut) in Richtung der Gebärmutterhöhle (Cavum uteri); intramurale Myome sind direkt im Myometrium (Muskelschicht der Uteruswand) lokalisiert; subseröse Myome liegen auf der äußeren Seite der Uteruswand; Zervixmyome sind direkt am Gebärmutterhals (Zervix) lokalisiert und intraligamentäre Myome wachsen im Bindegewebe seitlich des Uterus [2].

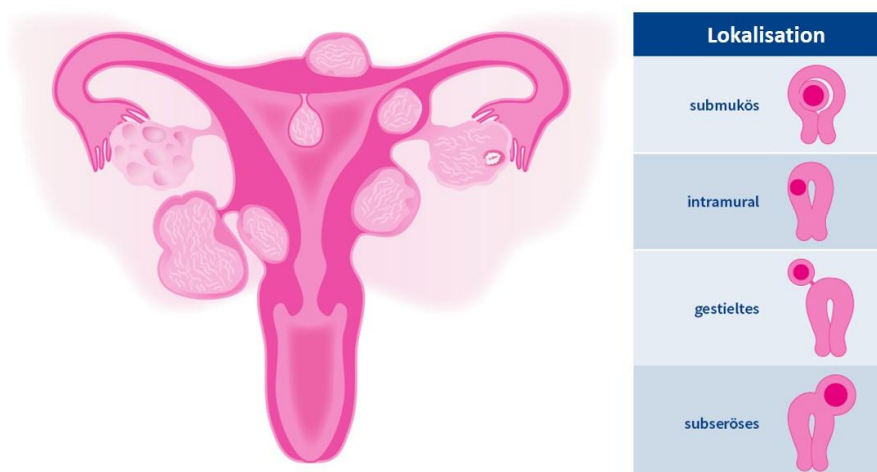


Abbildung 3-1: Lage der Uterusmyome  
(Eigene Darstellung von Gedeon Richter)

Eine einheitliche Bezeichnung von Myomen erfolgt anhand der FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)-Klassifikation [3], die insgesamt acht Typen unterscheidet (Tabelle 3-1):

Tabelle 3-1: FIGO-Klassifikation der Myome [3]

<b>SM – Submukös</b>	
<b>0</b>	Gestielt, reicht bis ins Cavum uteri
<b>1</b>	< 50 % intramural
<b>2</b>	≥ 50 % intramural
<b>O – („others“) Andere</b>	
<b>3</b>	100 % intramural, Kontakt zum Endometrium
<b>4</b>	Intramural
<b>5</b>	Subserös, ≥ 50 % des Myoms liegen intramural
<b>6</b>	Subserös, < 50 % des Myoms liegen intramural
<b>7</b>	Gestielt subserös
<b>8</b>	Sonstiges (z.B. zervikale, intraligamentäre Myome)

### Ursachen/Ätiologie von Uterusmyomen/Risikofaktoren

Die Ursachen für die Entstehung der Uterusmyome sind bisher nicht abschließend verstanden. Es wird aber von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen: die Hormonabhängigkeit des Uterusmyoms stellt dabei einen wichtigen Faktor dar. Die beiden ovariellen Steroidhormone Estrogen und Progesteron spielen eine entscheidende Rolle beim Wachstum der Uterusmyome [4]. Uterusmyome treten typischerweise während der Fortpflanzungsjahre auf und können sich während der Schwangerschaft vergrößern. Nach Einsetzen der Menopause kommt es typischerweise zu einer Rückbildung der Uterusmyome [5, 6]. Die Inzidenz von Uterusmyomen steigt dabei mit zunehmendem Alter der Frauen bis zum Einsetzen der Menopause an. Zu den Risikofaktoren zählen unter anderem eine positive Familienanamnese, eine frühe Menarche, eine späte erste Schwangerschaft, eine afroamerikanische Herkunft, Adipositas, sowie Bluthochdruck [1, 7, 8]. Zur Prävalenz der Uterusmyome zeigen verschiedene Studien eine große Spanne abhängig von der verwendeten diagnostischen Methode (vaginale Sonographie oder patientenberichtet), der betrachteten Altersgruppe, sowie abhängig davon, ob auch asymptomatische Patientinnen eingeschlossen wurden [9-16].

### Symptome

Uterusmyome verursachen nicht immer Symptome. Asymptomatische Uterusmyome bedürfen keiner Behandlung, sofern diese einen bestehenden Kinderwunsch nicht beeinträchtigen [17]. Ungefähr die Hälfte der Frauen mit Uterusmyomen entwickeln Symptome, die eine Behandlung notwendig machen [1, 6, 15, 16]. Die Ausprägung der durch Uterusmyome verursachten Symptome ist dabei abhängig von der Lage, der Größe sowie der Anzahl der Myome [18]. Allerdings ist der subjektive Leidensdruck der Patientinnen, insbesondere bei

Hypermenorrhoe (zu starke Menstruationsblutungen), Dysmenorrhoe (Menstruations-schmerzen) und weiteren myombedingten Beschwerden wie Druckschmerz, für die Therapieentscheidung ausschlaggebend [18]. Zu den häufigsten Symptomen zählt die Hypermenorrhoe, wobei auch die Dauer der Menstruationsblutung stark verlängert sein kann (Menorrhagie) [16]. Außerdem können Schmierblutungen / Zwischenblutungen (Metrorrhagie) bei den Patientinnen auftreten [19]. Anhaltende, starke Menstruationsblutungen können zu einer sekundären Anämie und dadurch bedingter Müdigkeit sowie zu einem erhöhten perioperativen Blutungsrisiko führen [1, 6, 20-22]. Die Dysmenorrhoe stellt das zweithäufigste Symptom bei Patientinnen mit Uterusmyomen dar [16]. Die Schmerzen können dabei bereits früher im Zyklus, somit deutlich vor dem Einsetzen der Menstruationsblutung, auftreten und länger als übliche Menstruationsbeschwerden anhalten [10, 23]. Abhängig von der Lokalisation der Myome können bedingt durch die Kompression benachbarter Organe weitere Symptome wie Schmerzen oder Druckgefühl in Bauch und Becken, Schmerzen im unteren Rückenbereich, Beschwerden beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie), erhöhte Harnfrequenz und Obstipation auftreten [10, 24]. Darüber hinaus können Myome, abhängig von der Lage, Größe und Anzahl der Myome, zu Infertilität, Schwangerschaftskomplikationen oder Aborten führen [25]. Symptomatische Uterusmyome und der daraus resultierende Leidensdruck führen zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der Patientinnen [25, 26]. So berichten Patientinnen von Beeinträchtigungen ihrer sozialen Interaktionen, ihres Familienlebens, ihrer Partnerschaft und ihres Sexuallebens, ihrer Arbeitsproduktivität sowie ihrer täglichen Aktivitäten [10, 27-29].

## Diagnose

Die Diagnosestellung Uterusmyom erfolgt in den meisten Fällen stark verzögert [29]. Viele Patientinnen glauben mit einer (zu) starken Menstruationsblutung und starken Schmerzen Leben zu müssen und suchen daher meist erst einen Arzt auf, wenn der Leidensdruck durch die Beschwerden bereits sehr stark ausgeprägt ist [29]. Außerdem werden unspezifische Symptome wie beispielsweise Schmerzen oder Druckgefühl in Bauch und Becken oder im unteren Rückenbereich, sowie Müdigkeit und Erschöpfung von den Patientinnen zunächst meist nicht mit Uterusmyomen assoziiert [18]. Verschiedene in Deutschland, Europa und den USA durchgeführte Studien stellten ein durchschnittliches Alter der Frauen bei Diagnosestellung um die 35 Jahre fest [9, 10, 30]. Dabei wird angenommen, dass circa die Hälfte aller Myome nicht diagnostiziert werden [31-34].

Die Diagnostik besteht zunächst aus der Anamnese im Rahmen derer unter anderem Zyklusanomalien, Unterbauchschmerzen, ein Fremdkörpergefühl, sowie Miktions- und Defäkationsbeschwerden abgefragt werden. Neben der Anamnese ist für die Diagnosestellung die Durchführung einer gynäkologischen Untersuchung insbesondere einer vaginalen Sonographie entscheidend. Außerdem sollten Hämoglobin (Hb)-, Hämatokrit (Hk)- und Ferritin-Werte bei Patientinnen mit Hypermenorrhoe bestimmt werden, um eine myombedingte sekundäre Anämie ausschließen zu können [18].

## **Therapieoptionen zur symptomatischen Behandlung von Uterusmyomen**

Zur Behandlung der Symptome eines Uterusmyoms werden medikamentöse Therapieoptionen, aber auch verschiedene invasive Verfahren eingesetzt. Therapieziel ist dabei vor allem die Reduktion der Hypermenorrhoe sowie der durch die Uterusmyome verursachten Schmerzen, um eine Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patientinnen zu bewirken [2]. Geeignete Therapieoptionen bei symptomatischen Uterusmyomen sind stark von der persönlichen Situation und den Präferenzen der Patientinnen abhängig. So sollte unbedingt ein bestehender Kinderwunsch bzw. eine noch nicht abgeschlossene Familienplanung in die Entscheidung für eine Therapieoption einbezogen werden [2, 35]. Außerdem muss die Lage der Myome, deren Größe und Anzahl bei der Wahl eines geeigneten Therapieverfahrens berücksichtigt werden [35, 36]. Ausführliche Angaben zu den verschiedenen Therapien finden sich in Abschnitt 3.2.2, nachfolgend wird ein kurzer Überblick über die verschiedenen medikamentösen und invasiven Therapieoptionen gegeben.

### *Medikamentöse Therapien*

Abhängig von den individuellen Bedürfnissen der Patientinnen sowie der wahrgenommenen Belastung durch die Uterusmyom-bedingten Beschwerden besteht die Möglichkeit, die Uterusmyome sowie deren Wachstum engmaschig zu beobachten. Laut einer Studie von Downes et al. nehmen 24,1 % der Patientinnen mit der Diagnose Uterusmyom keine Behandlung in Anspruch [29]. Diese Patientinnen können bei Bedarf von einer analgetischen Therapie z. B. mit nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) zur Behandlung von akuten Schmerzen (z.B. Dysmenorrhoe, Druckschmerz) profitieren. Abhängig von der Ausprägung der Blutungssymptomatik und einer damit einhergehenden Anämie kann außerdem eine Eisensubstitution (oral oder parenteral) angezeigt sein. Bei einer ausgeprägten Hypermenorrhoe kann darüber hinaus zur akuten Behandlung einer Blutungssymptomatik Tranexamsäure eingesetzt werden [37].

Für die Langzeittherapie werden in der klinischen Praxis häufig kombinierte orale Kontrazeptiva (Estrogen-Gestagen-Kombinationen), orale Gestagene sowie Levonorgestrel-Intrauterinsysteme eingesetzt, allerdings besitzen diese keine Zulassung für die Behandlung bei Uterusmyomen [18, 36].

Als hormonelle Therapieansätze werden außerdem GnRH-Agonisten wie Triptorelin, Leuprorelin oder Goserelin eingesetzt. Aufgrund ihres ausgeprägten Nebenwirkungsprofils (wie z. B. Osteoporose und Hitzewallungen) dürfen GnRH-Agonisten aber nicht länger als sechs Monate ausschließlich präoperativ zur Volumenreduktion der Myome angewendet werden.

Einen weiteren hormonellen Therapieansatz stellt Ulipristalacetat dar. Ulipristalacetat (Esmya<sup>®</sup>) darf aufgrund des weiterhin bestehenden Risikos für Leberschädigungen ausschließlich zur „Intervall-Therapie mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und/oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind“ eingesetzt werden und stellt damit eine letzte Therapieoption bei

Patientinnen dar, bei denen bereits alle anderen Behandlungsalternativen ausgeschöpft wurden [38].

### *Invasive Verfahren zur Myombehandlung*

Zur Behandlung von Uterusmyomen stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Eine nichtoperative Behandlungsmethode stellt die Myomembolisation dar, bei der die Blutgefäße, die das Myom versorgen, blockiert werden [35]. Im Rahmen eines operativen Eingriffs kann auch eine Myomektomie (Myomenukleation), also die Entfernung der Myome, für bestimmte Patientinnen infrage kommen. Es bestehen verschiedene Behandlungsoptionen: So kann der Eingriff per Gebärmutter Spiegelung (hysteroskopisch), per Bauchspiegelung (laparoskopisch) oder über einen Bauchschnitt (per Laparotomie) durchgeführt werden [2, 35, 36]. Abhängig von der Lage, Größe und Anzahl der Myome kann auch eine Hysterektomie, also die Entfernung des Uterus, als Behandlungsoption erwogen werden. Neben der vaginalen und der abdominalen Hysterektomie stehen drei laparoskopische Methoden, nämlich die totale laparoskopische Hysterektomie (TLH), die laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie (LAVH) sowie die laparoskopisch assistierte suprazervikale Hysterektomie (LASH) zur Verfügung. Eine Hysterektomie sollte dabei nur bei Patientinnen mit ausgeprägten Symptomen, einer abgeschlossenen Familienplanung und einem fehlenden Ansprechen auf Therapiealternativen durchgeführt werden [2, 35].

Außerdem gibt es weitere, neue Behandlungsalternativen wie den hochenergetisch fokussierten Ultraschall (Magnetresonanztomographie-gesteuerter fokussierter Ultraschall, MRgFUS) sowie die transzervikale Radiofrequenzablation (Sonata<sup>®</sup>). Für diese Verfahren liegt bisher allerdings noch nicht genügend Evidenz für eine abschließende Bewertung vor [35, 36].

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Gemäß der Zulassung von Ryego<sup>®</sup> wird die Relugolix-Kombinationstherapie angewendet „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen“ [39].

#### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

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

Nicht zuletzt aufgrund der Verlagerung der reproduktiven Phase in das höhere Lebensalter wünschen sich betroffene Patientinnen zunehmend organerhaltende, nichtinvasive Therapieoptionen, dabei sind medikamentöse Therapieansätze von besonderem Interesse [26].

Geeignete Therapieoptionen sind dabei stark von der persönlichen Situation und den Präferenzen der Patientinnen abhängig. So sollte unbedingt ein bestehender Kinderwunsch bzw. eine noch nicht abgeschlossene Familienplanung in die Entscheidung für eine Therapieoption einbezogen werden [2, 35, 36]. Außerdem muss auch die Lage der Myome, deren Größe und Anzahl bei der Wahl eines geeigneten Therapieverfahrens berücksichtigt werden [35, 36].

### **Invasive Verfahren zur Myombehandlung**

Zu den invasiven Verfahren zählen die Myomembolisation, die Myomektomie sowie die Hysterektomie. Bei all diesen Eingriffen besteht das Risiko von Komplikationen und Langzeitfolgen [2, 40, 41]. Außerdem sind diese Verfahren nur für bestimmte Patientinnen geeignet und sollten erst nach Versagen anderer, medikamentöser Therapieoptionen angewendet werden [2].

#### *Myomembolisation*

Bei der Myomembolisation (uterine Arterienembolisation) werden die Blutgefäße, die das Myom versorgen, verschlossen. Abhängig von der Lage der Myome kann dieses Verfahren nicht bei allen Patientinnen durchgeführt werden [36]. Bei 3 % der Patientinnen kommt es infolge der Behandlung zu Entzündungen des Uterus, Gefäßverletzungen oder tiefen Beinvenenthrombosen [2]. Außerdem können sich nach der Behandlung neue Myome bilden. Etwa 30 % der Frauen benötigen eine weitere Behandlung in den ersten fünf Jahren nach dem Eingriff aufgrund erneuter Symptome [35]. Diese Behandlungsmethode ist nicht für Frauen mit Kinderwunsch geeignet, da die Fertilität durch diesen Eingriff beeinträchtigt werden kann [42, 43].

#### *Myomektomie*

Bei der operativen Entfernung der Myome, der Myomektomie, bleibt der Uterus erhalten. Abhängig von der Größe und Anzahl der Myome und dem damit einhergehenden Risiko einer perioperativen Blutung sowie einer ausgeprägten Narbenbildung kann diese Behandlungsmethode nicht bei allen Patientinnen durchgeführt werden. Wie auch bei der Myomembolisation kommt es nach dem Eingriff häufig zum Wachstum neuer Myome und damit zu erneuten Symptomen [2]. So treten bei bis zu 50 % der Patientinnen nach einer Myomektomie innerhalb von fünf Jahren erneut Myome auf [44, 45]. Bei circa 10 % der Patientinnen wird innerhalb von fünf bis zehn Jahren nach einer Myomektomie eine Hysterektomie durchgeführt [46]. Circa 5 % der Patientinnen sind von Komplikationen wie Verletzungen im Bauchraum betroffen [2]. Im Rahmen einer laparoskopischen Myomektomie oder einer Myomektomie per Laparotomie können in seltenen Fällen Verwachsungen auftreten, die die Fertilität beeinträchtigen [2]. Es kann außerdem zu Vernarbungen und Verwachsungen kommen, die Schmerzen im Unterbauch verursachen [2]. In Einzelfällen kann aufgrund von schweren Komplikationen eine Hysterektomie notwendig werden [47].

### *Hysterektomie*

Die Hysterektomie, die Entfernung des Uterus, stellt die einzige endgültige Behandlungsoption für Frauen mit symptomatischen Uterusmyomen dar. Eine Hysterektomie ist nur bei Frauen indiziert, deren Familienplanung bereits abgeschlossen ist [35, 36]. Bei diesem Eingriff treten bei circa 5 % der Patientinnen intra- und postoperative Komplikationen wie Verletzungen des Urogenital- oder des Magendarmtrakts oder der Blutgefäße auf [48]. 2 % der betroffenen Frauen benötigen eine erneute Operation oder einen weiteren Krankenhausaufenthalt [2]. Darüber hinaus werden die langfristigen gesundheitlichen Folgen einer Hysterektomie einschließlich eines früheren Eintritts in die Menopause [49], eines erhöhten Risikos für Stressharninkontinenz [50], Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie neurologische Erkrankungen wie Demenz zunehmend anerkannt [40, 41, 51, 52]. Gemäß der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zur „Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen“ sollte eine Hysterektomie nur „bei symptomatischem Uterus myomatosus, abgeschlossener Familienplanung, Versagen von Behandlungsalternativen und/oder Wunsch der Patientin“ in Erwägung gezogen werden [35]. Bei der Hysterektomie handelt es sich um einen irreversiblen, mit Risiken und Langzeitfolgen verbundenen Eingriff, daher sollten die Vor- und Nachteile einer Hysterektomie sorgfältig mit der Patientin abgewogen und erst nach Scheitern anderer Therapieoptionen in Betracht gezogen werden [2, 35].

### *Weitere Verfahren*

Aufgrund nicht ausreichender Evidenz können die neuen Behandlungsverfahren MRgFUS und die transzervikale Radiofrequenzablation (Sonata®) noch nicht abschließend bewertet werden [35, 36].

Zusammenfassend sind die verfügbaren, hier dargestellten Verfahren mit vielen Risiken und Langzeitfolgen verbunden und jeweils nur für bestimmte Patientinnen, abhängig von den individuellen Präferenzen sowie der Lage und Anzahl der Myome, geeignet.

### **Medikamentöse Therapien**

Für Frauen mit Symptomen von Uterusmyomen stehen nur wenige medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung. Die meisten von ihnen werden *off label* angewendet, mildern nur einzelne Symptome wie die Hypermenorrhoe, weisen verschiedene Kontraindikationen auf oder ihre langfristige Anwendung wird durch auftretende Nebenwirkungen eingeschränkt. Dabei ist in den letzten Jahren zu beobachten, dass, auch infolge einer Verschiebung des Kinderwunsches ins höhere Lebensalter, zunehmend organerhaltende, nichtinvasive, medikamentöse Therapien von Patientinnen präferiert werden [26, 28, 53].

Zur Behandlung von Schmerzen (z. B. Dysmenorrhoe oder Druckschmerz) können verschiedene Analgetika wie NSAR eingesetzt werden. Diese lindern zwar den durch die Uterusmyome verursachten Schmerz, haben allerdings keinen Einfluss auf die Blutungssymptomatik der betroffenen Patientinnen. Bei Auftreten einer Anämie, verursacht

durch die Hypermenorrhoe, kann diese mittels Eisensubstitution behandelt werden. Aber auch dies führt zu keiner Besserung der eigentlichen Blutungssymptomatik. Die Tranexamsäure, die bei Hypermenorrhoe eingesetzt werden kann, ist lediglich zur Akutbehandlung einer Blutungssymptomatik indiziert und stellt somit ebenfalls keinen langfristigen Therapieansatz dar.

In der klinischen Praxis werden für die Langzeittherapie häufig kombinierte orale Kontrazeptiva (Estrogen-Gestagen-Kombinationen), orale Gestagene sowie Levonorgestrel-Intrauterinsysteme eingesetzt [18]. Eine retrospektive Studie aus den USA illustrierte unter Teilnehmerinnen zwischen 18 und 54 Jahren, dass orale Kontrazeptiva häufig einen unzureichenden therapeutischen Effekt bei der Behandlung von Uterusmyom-bedingten Beschwerden aufweisen. So führten nur 12,7 % der Patientinnen, die mit oralen Kontrazeptiva erstbehandelt wurden, diese Therapie fort [54]. Dagegen wechselten 36,8 % der Patientinnen, die im Rahmen ihrer Erstbehandlung orale Kontrazeptiva einnahmen, zu einer anderen Therapie [54]. Gleichzeitig besitzen diese hormonellen Therapien keine Zulassung für die Behandlung bei Uterusmyomen [18, 36]. Lediglich das orale Kontrazeptivum Qlaira® (Estradiolvalerat / Dienogest) sowie die Gestagene Levonorgestrel (als Intrauterinsystem, z. B. Levosert® oder Mirena®) und Chlormadinon besitzen eine Zulassung zur Behandlung der Hypermenorrhoe [55-57]. Dabei ist das orale Kontrazeptivum Qlaira® gemäß Fachinformation aber ausschließlich zur „Behandlung starker Menstruationsblutungen *ohne organische Ursache*“ zugelassen; es handelt sich hierbei also um einen *off label* Einsatz bei Uterusmyomen [55]. Für die Verwendung von Gestagenen bei der Behandlung von Uterusmyomen liegt derzeit keine ausreichende Evidenz vor [12, 58]. Vielmehr scheinen Gestagene in abhängig von der Dosierung sogar das Wachstum der Myome zu begünstigen [12]. Aufgrund dessen sind Gestagene insbesondere nicht für Patientinnen geeignet, die neben einer Blutungssymptomatik weitere Uterusmyom-bedingte Symptome wie Druckschmerz aufweisen. Daher werden Gestagene in der Leitlinie der *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* nur zur Behandlung einer ausschließlichen Blutungssymptomatik empfohlen, nicht aber für Patientinnen, die neben Blutungsbeschwerden weitere Symptome (z. B. Druckschmerz) aufweisen [36]. Da ein Großteil der Patientinnen neben der Hypermenorrhoe weitere Symptome aufweist [16], kommt die Therapie mit Gestagenen nur für einen sehr geringen Teil der Patientinnen überhaupt infrage. Zusätzlich wird in der Fachinformation von Chlormadinon explizit darauf verwiesen, dass beim Vorliegen von Uterusmyomen eine engmaschige Überwachung erfolgen sollte [59]. Des Weiteren besteht für Levonorgestrel-Intrauterinsysteme auch eine Kontraindikation bei Uterusmyomen, die die Gebärmutterhöhle (Cavum uteri) deformieren [18].

Die GnRH-Agonisten als weitere hormonelle Therapieansätze dürfen wie bereits erwähnt aufgrund ihres ausgeprägten Nebenwirkungsprofils nicht länger als sechs Monate präoperativ angewendet werden, somit ist auch diese Therapie nicht für eine langfristige Symptomfreiheit geeignet. Ihr Einsatz dient daher ausschließlich der Volumenreduktion eines Myoms vor dessen chirurgischer Entfernung, um einen möglichst minimal-invasiven Eingriff zu ermöglichen [35, 60, 61]. GnRH-Agonisten reduzieren dabei die Myomgröße sowie das Uterusvolumen, wodurch die Operationsdauer und der perioperative Blutverlust reduziert werden können [61].



Bis Anfang 2020 war Ulipristalacetat sowohl für die präoperative Behandlung von Uterusmyomen als auch für die Intervall-Therapie mittlerer bis starker Symptome von Gebärmutter-Myomen bei Patientinnen zugelassen, für die eine Operation nicht infrage kommt. Aufgrund des Risikos für Leberschädigungen durch die Einnahme von Ulipristalacetat wurde das Anwendungsgebiet von Ulipristalacetat (5 mg) nach Abschluss eines weiteren Risikobewertungsverfahrens weiter eingeschränkt. Ulipristalacetat ist nun ausschließlich „zur Intervall-Therapie mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und/oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind“, indiziert [38]. Ulipristalacetat darf nicht mehr präoperativ zur Kontrolle der Symptome von Gebärmutter-Myomen eingesetzt werden. Aufgrund des nun stark eingeschränkten Anwendungsgebietes und der weiterhin bestehenden Sicherheitsbedenken stellt Ulipristalacetat nur für einen Bruchteil der Patientinnen, die bereits alle anderen Behandlungsalternativen ausgeschöpft haben, eine letzte Therapieoption dar.

Zusammenfassend werden die derzeitigen medikamentösen Therapieansätze meist *off label* eingesetzt, behandeln ausschließlich einzelne Symptome, oder sind wie im Falle der GnRH-Agonisten aufgrund ihres ausgeprägten Nebenwirkungsprofils nur zeitlich begrenzt präoperativ einsetzbar oder im Falle von Ulipristalacetat nur einsetzbar, wenn alle anderen Behandlungsalternativen bereits ausgeschöpft wurden. Die bisher verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen sind somit stark begrenzt und nicht für eine Langzeitbehandlung geeignet. Eine wirksame Behandlungsoption, die langfristig eingenommen werden kann, die Frauen von Symptomen im Zusammenhang mit Uterusmyomen befreit und die Notwendigkeit von irreversiblen Eingriffen verzögert oder sogar verhindert, stellt einen erheblichen medizinischen Bedarf dar. Aus den hier aufgeführten Limitierungen der bisherigen Therapieoptionen ergibt sich der folgende therapeutische Bedarf:

- Es werden nicht invasive, wirksame Therapieoptionen benötigt, die langfristig angewandt werden können und gleichzeitig ein günstiges Nebenwirkungsprofil aufweisen.
- Es werden insbesondere medikamentöse Therapieoptionen benötigt, die zu einer deutlichen Milderung der Symptomatik (insbesondere der beiden Leitsymptome Hypermenorrhoe und Uterusmyom-bedingte Schmerzen) führen und damit die Lebensqualität der Patientinnen entscheidend verbessern.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfes durch die Relugolix-Kombinationstherapie**

Relugolix ist ein oral verfügbarer GnRH-Rezeptorantagonist, der in Kombination mit Estradiol (E2) und Norethisteronacetat (NETA) entwickelt wurde (Relugolix-Kombinationstherapie: 40 mg Relugolix, 1 mg E2 und 0,5 mg NETA). Die Relugolix-Kombinationstherapie wird angewendet „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen“ [39]. Die Add-Back-Therapie mit E2 reduziert dabei die Nebenwirkungen des GnRH-Rezeptorantagonisten Relugolix insbesondere im Hinblick auf die Knochenmineraldichte und die vasomotorischen Symptome (wie z.B. Hitzewallungen); die

Zugabe von NETA dient zur Vorbeugung einer Endometriumhyperplasie [62]. Die Relugolix-Kombinationstherapie stellt damit eine effektive und gut verträgliche Option „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen“ dar. Die Behandlung mit Ryeqo<sup>®</sup>, die langfristig angewandt werden kann, führt zu einer deutlichen Reduktion und Normalisierung der Menstruationsblutung sowie zu einer spürbaren Minderung der durch die Uterusmyome verursachten Schmerzen und damit zur Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patientinnen [62].

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) wird „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen“ angewendet [39].

Da es sich bei Uterusmyomen um eine Erkrankung mit chronischem Charakter handelt, sollte zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation insbesondere die Prävalenz berücksichtigt werden. Nachfolgend werden zur Schätzung der Prävalenz zunächst Daten aus internationalen, epidemiologischen Studien herangezogen, die mittels einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert wurden.

Es soll bereits an dieser Stelle angemerkt werden, dass zur Bestimmung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 ausschließlich Patientinnen im Alter zwischen 30 bis einschließlich 49 Jahren berücksichtigt werden. Gemäß Fachinformation ist die Relugolix-Kombinationstherapie zur symptomatischen Behandlung von Uterusmyomen bei „Frauen im gebärfähigen Alter“ zugelassen [39]. Daher wird in diesem Dossier hinsichtlich der Obergrenze des „gebärfähigen Alters“ der Annahme des Statistischen Bundesamtes gefolgt, welches das „gebärfähige Alter“ als Altersspanne zwischen 15 und 49 Jahren definiert [63]. Dieser Definition folgte bereits der G-BA in seinem Beschluss über die Änderung der Regelungen für die Vereinbarung von Sicherstellungszuschlägen gemäß § 136c Absatz 3 SGB V [64]. Die obere Altersgrenze ist konform mit dem durchschnittlichen Alter der Patientinnen bei Eintritt in die Menopause, welches bei 51 Jahren liegt [65-67]. Nach Eintritt in die Menopause klingen die durch Uterusmyome bedingten Symptome meist ab und die Uterusmyome schrumpfen. Eine Behandlung ist dann nicht mehr notwendig. Bei der Wahl der Obergrenze, die sich aus der Fachinformation sowie der Definition des „gebärfähigen Alters“ ergibt, sollte aber beachtet

werden, dass die Prävalenz bei Patientinnen zwar ab dem 50. Lebensjahr abnimmt, diese bei Patientinnen in der Altersgruppe zwischen 50 bis 55 Jahren aber noch immer relativ hoch ist [13-15]. Folglich würden diese Patientinnen bis zum Eintritt in die Menopause daher ebenfalls von einer Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie profitieren. Die Anwendung der Definition des gebärfähigen Alters führt somit zu einer Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen.

Die in diesem Dossier angewandte untere Altersgrenze von 30 Jahren liegt darin begründet, dass vor dem 30. Lebensjahr Uterusmyome nur vereinzelt auftreten: Zimmermann et al. beschreiben für die Altersgruppe von 20 bis 29 Jahren, dass 1,8 % der Patientinnen Uterusmyome aufwiesen. Dieser Anteil war in der Altersgruppe von 15 bis 19 Jahren mit 0,4 % nochmals geringer [10]. Außerdem ist zu beobachten, dass das durchschnittliche Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung, wie verschiedene Studien zeigen, bei circa 35 Jahren liegt [9, 10, 30].

### **Ableitung der Prävalenz anhand von publizierten Studien**

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

Die Relugolix-Kombinationstherapie wird „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen“ angewendet. Daher wird in einem ersten Schritt zunächst die Prävalenz von Uterusmyomen hergeleitet. In einem zweiten Schritt wird dann ermittelt, wie viele dieser Patientinnen Symptome, die durch die Uterusmyome verursacht werden, aufweisen. In einem letzten Schritt wird untersucht, wie viele dieser symptomatischen Patientinnen unter mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen leiden.

#### *1. Prävalenz von Uterusmyomen (unabhängig von der Symptomatik)*

Im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche wurden verschiedene Studien identifiziert, die die Prävalenz von Uterusmyomen untersuchen (Tabelle 3-2). Die Angaben zur Prävalenz von Uterusmyomen in den identifizierten Studien liefern dabei sehr heterogene Ergebnisse. Diese heterogenen Ergebnisse sind wahrscheinlich auf verschiedene Limitationen der Studien zurückzuführen. Diese betreffen insbesondere die Methodik der Diagnosestellung, die verwendeten Einschlusskriterien für die Studienpopulation sowie die jeweils betrachtete Altersgruppe. Dementsprechend ergab sich bei der für dieses Dossier durchgeführten orientierenden Literaturrecherche zunächst eine Spanne der Prävalenz von Uterusmyomen von 7,0 % bis 48,6 % (Tabelle 3-2). Auf die möglichen Gründe für die beobachtete große Spanne soll im Folgenden näher eingegangen werden.

So wurden in den identifizierten Studien (Tabelle 3-2) zur Diagnosestellung „Uterusmyom“ zwei verschiedene Vorgehensweisen gewählt: In vier der insgesamt sieben gelisteten Studien wurde zur Diagnosestellung eine vaginale Sonographie durchgeführt [11, 13-16]. Dagegen

erfolgte die Diagnosestellung in den drei anderen Studien patientenberichtet [9, 10, 29]. In diesen Studien, in denen die Diagnosestellung patientenberichtet erfolgte, schwankt die Prävalenz von Uterusmyomen zwischen 7,0 % und 16,1 % [9, 10, 29]. Da Uterusmyome nicht immer Symptome verursachen, und damit asymptomatische Uterusmyome ausschließlich mittels der vaginalen Sonographie detektiert werden können und darüber hinaus die vaginale Sonographie den derzeitigen Goldstandard zur Diagnostik von Uterusmyomen darstellt [68], sollten zur Bestimmung der Prävalenz nur Studien herangezogen werden, bei denen die Diagnosestellung mittels vaginaler Sonographie erfolgte [11, 13-16].

In vier der sieben Studien wurde bereits eine Präselektion der Studienteilnehmerinnen vorgenommen [9, 14-16, 29]. In diesen Studien wurden Patientinnen eingeschlossen, die bereits die Diagnose „Uterusmyom“ erhalten hatten, eine Blutungssymptomatik unbekannter Ursache aufwiesen oder Symptome, die auf Uterusmyome hindeuteten, beschrieben. Diese Studien würden zu einer Überschätzung der Prävalenz führen und werden daher nicht zur Bestimmung der Prävalenz herangezogen. Dementsprechend werden zur Ableitung der Prävalenz ausschließlich Studien berücksichtigt, in denen keine solche Präselektion der Studienteilnehmerinnen durchgeführt wurde [10, 11, 13]. Hierbei soll aber erwähnt werden, dass die Studie von Ahrendt et al. [15] mit insgesamt 2.296 Patientinnen bzw. die Folgepublikation von Foth et al. [16], basierend auf der gleichen Studienpopulation, dennoch wichtige Informationen zur Symptomatik von Uterusmyomen in Deutschland liefern. Die Studie von Ahrendt et al. [15] bzw. Foth et al. [16] wurde in sieben ausgewählten gynäkologischen Praxen in Deutschland innerhalb von 16 Monaten durchgeführt und die Diagnosestellung erfolgte mittels vaginaler Sonographie. Die Studienpopulation umfasste dabei Patientinnen ab 30 Jahren, die zur Krebsprävention, zur Beratung bei Fertilitätsproblemen, zur Empfängnisverhütung, aufgrund von Blutungsstörungen, Schmerzen im Unterleib und andere gynäkologische Erkrankungen die gynäkologischen Praxen aufsuchten. Schwangere Patientinnen wurden ausgeschlossen. Während die Studie von Ahrendt et al. die Prävalenz von Uterusmyomen untersuchte, wurde in der nachfolgenden Publikation von Foth et al. [16] die Symptomatik von Uterusmyomen untersucht. Dazu wurden von den insgesamt 2.296 Studienteilnehmerinnen 1.314 Patientinnen zwischen 30 und 55 Jahren eingeschlossen, bei denen zuvor im Rahmen der Studie von Ahrendt et al. [15] Uterusmyome diagnostiziert wurden. Es ist allerdings davon auszugehen, dass die hier angegebene Prävalenz von 41,6 % (alle Patientinnen ab 30 Jahren) [15] bzw. 48,6 % in der Altersgruppe von 30 bis 55 Jahren [16] eine Überschätzung darstellt, da ein Teil der Patientinnen gerade aufgrund von Symptomen, die auf Uterusmyome hindeuten wie beispielsweise Blutungsstörungen oder Schmerzen im Unterleib, die Praxen aufsuchten. Daher wurden diese beiden Studien ebenfalls nicht zur Bestimmung der Prävalenz von Uterusmyomen herangezogen, dennoch liefern diese Studien aber wichtige Informationen hinsichtlich der Häufigkeit von Symptomen bei Patientinnen mit der Diagnose „Uterusmyom“.

Tabelle 3-2: Studien zur Prävalenz von Uterusmyomen

Quelle	Methodik zur Diagnosestellung	Patientenzahl	Studienpopulation	Patientencharakteristika	Prävalenz
Fuldeore et al. 2017 [9]	<i>Patientenberichtet</i>	59411	US-amerikanisch	<i>Diagnose Uterusmyom / Symptome im Zusammenhang mit Uterusmyomen / Behandlung von Uterusmyomen / Hysterektomie</i>	7,0 % (30 bis 54 Jahre in der „weißen“ Population)
Borgfeldt et al. 2000 [11]	Vaginale Sonographie	335	Schwedisch	Zufällig aus dem schwedischen Bevölkerungsregister ausgewählt	7,8 % (33 bis 40 Jahre)
Zimmermann et al. 2012 [10]	<i>Patientenberichtet</i>	21.746	US-amerikanisch, deutsch, südkoreanisch, brasilianisch, britisch, kanadisch, französisch, italienisch	Frauen im gebärfähigen Alter (Altersgruppe 15 – 49 Jahre, außer für US-Amerikaner: 18 – 49 Jahre), bei denen bereits Menstruationsblutungen aufgetreten sind.	8,0 % (15 bis 49 Jahre für deutsche Studienpopulation) 10,6 % (30 bis 49 Jahre)
Downes et al. 2010 [29]	<i>Patientenberichtet</i>	2002	Französisch, deutsch, italienisch, spanisch, britisch	<i>Diagnose Uterusmyom / Blutungssymptomatik unbekannter Ursache</i>	16,1 % ( $\geq 18$ Jahre); 14,2 % in der deutschen Studienpopulation
Marino et al. 2004 [13]	Vaginale Sonographie	341	Italienisch	Frauen mit Menstruationsblutung $\geq 30$ Jahre	21,4 % (30 bis 60 Jahre)
Lurie et al. 2005 [14]	Vaginale Sonographie	799	Israelisch	Frauen mit <i>Bauchschmerzen / Blutungsstörungen / tastbares Myom/</i> Untersuchung zur Krebsprävention	23,7 % (31 bis 50 Jahre)
Ahrendt et al. 2016 [15] / Foth et al. 2017 [16]	Vaginale Sonographie	2.296	Deutsch	Patientinnen, die gynäkologische Praxen zur Krebsprävention, zur <i>Beratung bei Fertilitätsproblemen, zur Empfängnisverhütung, aufgrund von Blutungsstörungen, Schmerzen im Unterleib und</i>	41,6 % ( $\geq 30$ Jahre) [15] 48,6 % (30 bis 55 Jahre) [16]

Quelle	Methodik zur Diagnosestellung	Patientenzahl	Studienpopulation	Patientencharakteristika	Prävalenz
				<i>anderen gynäkologischen Erkrankungen aufsuchten.</i>	
Ausschlussgründe sind in der Tabelle jeweils in <i>kursiv</i> dargestellt. Die in <i>grau</i> dargestellten Studien wurden nicht zur Bestimmung der Prävalenz herangezogen. Eingeschlossene Studien sind in schwarzer Schrift dargestellt.					

Unter Berücksichtigung der beiden hier genannten Ein- bzw. Ausschlusskriterien ergibt sich damit der folgende Studienpool zur Ermittlung der Prävalenz von Uterusmyomen:

- Borgfeldt et al. 2000 [11]: „*Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25-40 years*”

In dieser Studie wurde eine **Prävalenz** von **7,8 %** ermittelt. Dabei waren die Studienteilnehmerinnen zwischen 33 und 40 Jahre alt. Dabei muss beachtet werden, dass in verschiedenen Studien gezeigt wurde, dass die Prävalenz der Uterusmyome bis zum 50. Lebensjahr ansteigt, bevor die Prävalenz infolge der Menopause wieder abnimmt [11, 13-15, 33]. Somit ist in der hier vorliegenden Studie von Borgfeldt et al. davon auszugehen, dass die Prävalenz von 7,8 % eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz bei Patientinnen zwischen 30 bis einschließlich 49 Jahren darstellt.

- Marino et al. 2004 [13]: „*Uterine leiomyoma and menstrual cycle characteristics in a population-based cohort study*”

In dieser Studie wurde eine **Prävalenz** von **21,4 %** ermittelt. Die Studienteilnehmerinnen waren zwischen 30 und 60 Jahre alt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Prävalenz wie oben bereits geschildert, nach Eintritt in die Menopause wieder sinkt. Dabei beträgt das durchschnittliche Alter der Patientinnen bei Eintritt in die Menopause in Deutschland 51 Jahre [65, 67].

## 2. Prävalenz von symptomatischen Uterusmyomen

Basierend auf der in Deutschland durchgeführten Studie von Foth et al. [16] ergibt sich, dass **54,3 %** der Patientinnen mit diagnostiziertem Uterusmyom zwischen 30 und 55 Jahren **Symptome** aufweisen. Dabei wurde in der aufgeführten Studie die Diagnose „Uterusmyom“ basierend auf einer vaginalen Sonographie gestellt. In der Studie wurde nicht nach der Schwere der Symptome von Uterusmyomen unterschieden. Wie bereits erläutert, wurden die beiden Studien von Ahrendt et al. [15] und Foth et al. [16] aufgrund der Präselektion der Studienteilnehmerinnen nicht zur Bestimmung der Prävalenz von Uterusmyomen herangezogen. Dagegen ist die Studie von Foth et al. [16] aber geeignet, um die Häufigkeit von

Symptomen bei Patientinnen mit Uterusmyomen zu untersuchen. Die Symptome wurden dabei von einem Facharzt im Rahmen eines Patientengesprächs erhoben.

### *3. Prävalenz von Uterusmyomen, die mäßige bis starke Symptome verursachen*

In der Studie von Fuldeore et al. [9] wurde die Symptomschwere hinsichtlich der Blutungssymptomatik, dem häufigsten Symptom von Uterusmyomen [16], erfasst. Dabei litten insgesamt 180 von 282 Patientinnen unter einer zu starken Menstruationsblutung (definiert als mildes bis starkes Symptom). 77 dieser 180 symptomatischen Patientinnen beschrieben ihre Blutungssymptomatik als mäßig, 70 Patientinnen stufen ihre Menstruationsblutung als starkes Symptom ein. Insgesamt ergibt sich daher, dass 147 der 180 Patientinnen, also **81,7 %**, unter **mäßigen bis starken Symptomen** von Uterusmyomen (bezogen auf die Blutungssymptomatik) litten.

Dabei muss berücksichtigt werden, dass hier eine subjektive Einschätzung der Blutungssymptomatik durch die Patientinnen erfolgte. Es wurde keine objektive Messung des Menstruationsblutverlusts, beispielsweise anhand der alkalischen Hämatinmethode, durchgeführt. Außerdem wurden in dieser Studie nur Patientinnen befragt, die bereits eine Behandlung aufgrund ihrer Uterusmyome erhielten. Bei der Studienpopulation handelt es sich daher tendenziell eher um Patientinnen mit einer ausgeprägten Symptomatik. Somit könnte die Angabe von 81,7 % eine Überschätzung darstellen. Gleichzeitig wurden weitere Uterusmyombedingte Symptome wie beispielsweise Druckschmerz bei dieser Angabe nicht berücksichtigt.

Zur ersten Orientierung werden nachfolgend die ermittelten Angaben zur Prävalenz der symptomatischen Uterusmyome aus der orientierenden Literaturrecherche auf die erwachsene, weibliche Gesamtbevölkerung Deutschlands zwischen 30 bis einschließlich 49 Jahren angewandt (Tabelle 3-3). Laut den Angaben des Statistischen Bundesamtes waren im Jahr 2020 in Deutschland insgesamt 10.331.000 weibliche Personen zwischen 30 und 49 Jahre alt [69]. Aus diesen Angaben werden auch die entsprechenden Zahlen für weiblichen GKV-Patientinnen zwischen 30 und 49 Jahren hergeleitet. Hierzu wird die Anzahl der Patientinnen in der GKV in Deutschland folgendermaßen ermittelt: laut Bundesministerium für Gesundheit (BMG) waren im Jahr 2020 in Deutschland 37.993.111 weibliche Personen in der GKV versichert [70]. Gemäß Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes lebten 2020 insgesamt 42.209.000 weibliche Personen in Deutschland [69]. Daraus ergibt sich ein GKV-Anteil von ~ 90,0 % für die weibliche Gesamtbevölkerung in Deutschland. Somit waren im Jahr 2020 insgesamt 9.229.127 weibliche Personen zwischen 30 und 49 Jahren in Deutschland in der GKV versichert waren (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Ableitung der Prävalenz von symptomatischen Uterusmyomen in Deutschland anhand von publizierten Studien

	<b>Gesamtzahl der Patientinnen</b>	<b>Anzahl der Patientinnen in der GKV</b>
<b>Weibliche Bevölkerung in Deutschland (30 bis ≤ 49 Jahre)</b>	10.331.000	9.299.127 <sup>a</sup>
<i>1. Prävalenz von Uterusmyomen (unabhängig von der Symptomatik): 7,8 % bis 21,4 %</i>		
<b>Patientinnen mit Uterusmyomen</b>	805.818 bis 2.210.834	725.332 bis 1.990.014
<i>2. Prävalenz von symptomatischen Uterusmyomen: 54,3 %</i>		
<b>Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen</b>	437.560 bis 1.200.483	393.856 bis 1.080.578
<i>3. Prävalenz von Uterusmyomen, die mäßige bis starke Symptome verursachen: 81,7 %</i>		
<b>Patientinnen mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen</b>	357.487 bis 980.795	321.781 bis 882.833
Dargestellte Patientenzahlen sind auf ganze Zahlen gerundet.		
<sup>a</sup> Zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen in der GKV ausgehend von der Gesamtzahl der Patientinnen wurde mit der exakten Zahl gerechnet ( $10.331.000 \times 0.900118718756663$ ).		

### Limitationen der Ableitung der Prävalenz anhand von publizierten Studien

Es muss an dieser Stelle festgestellt werden, dass die zur Verfügung stehende Evidenz zur Ermittlung der Prävalenz von symptomatischen Uterusmyomen insgesamt sehr heterogen ist und zahlreichen Limitationen unterliegt. Die Angaben zur Prävalenz sind dabei stark abhängig von der zur Diagnosestellung eingesetzten Methodik, den verwendeten Einschlusskriterien für die Studienpopulation sowie von der jeweils betrachteten Altersgruppe. Außerdem muss als weitere Limitation berücksichtigt werden, dass die Beurteilung der Symptomschwere, insbesondere hinsichtlich der Blutungssymptomatik, auf einer subjektiven Einschätzung der Patientinnen beruht. Die fehlende Durchführung eines objektiven Messverfahrens zur Bestimmung des Menstruationsblutverlustes, beispielsweise anhand der alkalischen Hämatinmethode, schränkt daher die Aussagegesicherheit dieser Angaben deutlich ein.

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

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



Innerhalb der nächsten 5 Jahre sind keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung zu erwarten. Es ist unklar, ob gesellschaftliche Veränderungen wie beispielsweise eine bessere gesundheitliche Aufklärung und ein gesteigertes Bewusstsein für Uterusmyome und die damit einhergehenden Symptome dazu führen werden, dass Patientinnen insgesamt häufiger oder frühzeitiger medizinische Hilfe in Anspruch nehmen und somit Uterusmyome häufiger diagnostiziert werden. Das Ausmaß dieses Einflusses lässt sich jedoch nicht quantifizieren. Daher ist eine fundierte Abschätzung der Änderung der epidemiologischen Kennzahlen ohne weitere belastbare Daten nicht möglich. Daher wird von einer gleichbleibenden Prävalenz bei einer möglicherweise leicht steigenden Inzidenz ausgegangen.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV- Patientinnen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Relugolix- Kombinationstherapie (Ryeqo®)	22.409 – 112.077	20.162 – 100.844

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

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

Aufgrund der Unsicherheiten, die mit den dargestellten epidemiologischen Daten zur Prävalenz von symptomatischen Uterusmyomen assoziiert sind, wird nachfolgend zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation eine Auswertung der Datenbank IQVIA™ Disease Analyzer dargestellt [71]. Zusätzlich wird die deutsche Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes herangezogen, um zu bestimmen, wie viele invasive Verfahren (Myomembolisation, Myomektomie und Hysterektomie) aufgrund von Uterusmyomen im Jahr 2019 durchgeführt wurden [72].

Der IQVIA™ Disease Analyzer greift auf Daten aus dem Praxisalltag zurück und enthält Angaben zu Diagnose- und Verordnungsdaten. Die Datenbank beinhaltet anonymisierte Informationen aus einem repräsentativen Panel mit insgesamt mehr als 2.500 Praxen (Allgemeinärzte/-innen, Praktiker/-innen und Internisten/-innen sowie verschiedene Facharztgruppen) mit insgesamt mehr als 20 Millionen sogenannten *anonymized Electronic Medical Records* (aEMR). Für diese Auswertung wurden ausschließlich gynäkologische Praxen, insgesamt 218 Praxen, berücksichtigt. Dementsprechend handelt es sich bei den insgesamt 266 eingeschlossenen Ärztinnen und Ärzten ebenfalls ausschließlich um Gynäkologen. Einschlusskriterien für Patientinnen war dabei eine gesicherte Diagnose „D25“ im Betrachtungszeitraum, jeweils inklusive der entsprechenden Unterdiagnosen:

- D25.0: „Submuköses Leiomyom des Uterus“
- D25.1: „Intramurales Leiomyom des Uterus“
- D25.2: „Subseröses Leiomyom des Uterus“
- D25.9: „Leiomyom des Uterus, nicht näher bezeichnet“

Eine detaillierte Darstellung der Methodik sowie der Ergebnisse findet sich unter der angegebenen Referenz [71].

In diesem Dossier wird die Auswertung des IQVIA™ Disease Analyzer sowie der deutschen Krankenhausstatistik für das *Jahr 2019* dargestellt. Dies liegt darin begründet, dass bedingt durch die Corona-Pandemie, insbesondere im ersten Halbjahr des Jahres 2020, ein deutlicher Rückgang bei den ambulanten Behandlungsfällen festgestellt wurde [73]. Zusätzlich wurde infolge der Corona-Pandemie ein Rückgang bei der Anzahl der im Jahr 2020 durchgeführten elektiven Eingriffe beobachtet [74, 75]. Es ist daher anzunehmen, dass aufgrund der Überlastung der Kliniken sowie aufgrund von möglichen Sicherheitsbedenken der Patientinnen die elektiven Eingriffe zur Behandlung von Uterusmyomen verschoben wurden. Des Weiteren ist das Jahr 2020 aufgrund des eingeleiteten Risikobewertungsverfahrens von Ulipristalacetat im März 2020 und dem Aussetzen des Vertriebs in diesem Zeitraum [76, 77] nicht geeignet, um Rückschlüsse zu ziehen, wie viele Patientinnen mit Ulipristalacetat behandelt worden sind. Gleichzeitig muss aber bedacht werden, dass nach Abschluss der erneuten Risikobewertung im

Januar 2021 die Anzahl der Patientinnen, die Ulipristalacetat als Therapie erhalten werden, schwer absehbar ist. Infolge des ersten Risikobewertungsverfahrens im Jahr 2018 wurde bereits ein Rückgang bei der Patientenexposition um mehr als 50 % beobachtet [78]. Nach Abschluss des zweiten Risikobewertungsverfahrens im Januar 2021 ist unklar, ob Ulipristalacetat seinen ursprünglichen Stellenwert in der Patientenversorgung wieder erreichen wird, da die Sicherheitsbedenken hinsichtlich einer möglichen Leberschädigung weiterhin bestehen [38]. Es ist anzunehmen, dass Ulipristalacetat zunächst sehr zurückhaltend verordnet werden wird, da einerseits das Label von Ulipristalacetat weiter eingeschränkt wurde, und andererseits umfassende Leberfunktionstests im Vorfeld der Verordnung sowie im Verlauf der Behandlung aufgrund des Risikos einer Leberschädigung notwendig sind [38].

### *Ergebnisse der Auswertung des IQVIA™ Disease Analyzer*

Die Auswertung des IQVIA™ Disease Analyzer für das Jahr 2019 zeigt, dass unter Berücksichtigung der Altersspanne von 30 bis 49 Jahren die Anzahl der GKV-Patientinnen mit einer **gesicherten Diagnose „D25“** (D25.0: „Submuköses Leiomyom des Uterus“, D25.1: „Intramurales Leiomyom des Uterus“, D25.2: „Subseröses Leiomyom des Uterus“ und D25.9: „Leiomyom des Uterus, nicht näher bezeichnet“) insgesamt **210.494** betrug (Tabelle 3-5). In dieser Angabe sind alle GKV-Patientinnen mit der gesicherten Diagnose „D25“ unabhängig von der Symptomschwere eingeschlossen. Gemäß dem Label von Ryeqo® enthält die Zielpopulation allerdings ausschließlich Patientinnen mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen [39].

Um sich dieser Zielpopulation zu nähern, wurde daher angenommen, dass die Patientinnen, die keine Therapie in Anspruch genommen bzw. verschrieben bekommen haben, in der Mehrheit Patientinnen einschließt, die keine oder nur milde Symptome von Uterusmyomen aufweisen. Dementsprechend sind diese Patientinnen gemäß Fachinformation nicht für eine Behandlung mit Ryeqo® geeignet [39]. Dagegen ist anzunehmen, dass Patientinnen, die eine Therapie in Anspruch genommen haben, unter Symptomen von Uterusmyomen leiden und somit für eine Behandlung mit Ryeqo® infrage kommen. Im Rahmen der Auswertung des IQVIA™ Disease Analyzer wurden sowohl Therapien erfasst, die mit der Diagnose „D25“ verlinkt und damit eindeutig zur Behandlung einer durch Uterusmyome bedingten Symptomatik verordnet wurden, als auch Therapien, die am Tag der Diagnosestellung ohne Verlinkung verordnet wurden.

Zunächst werden nur die Therapien betrachtet, die von den Gynäkologen mit der Diagnose „D25“ verlinkt wurden. Dies ergab, dass **20.162 Patientinnen eine Therapie** erhielten, die mit der **Diagnose „D25“ verlinkt** worden war. Dementsprechend erhielten 190.332 Patientinnen keine Therapie, die zuvor mit der Diagnose „D25“ verlinkt wurde (Tabelle 3-5).

Da aber nicht alle Ärzte und Ärztinnen Diagnosen und Therapien verlinken, wird zusätzlich dargestellt, welche Therapien am Tag der Diagnosestellung verordnet wurden. Von diesen Patientinnen erhielten insgesamt **71.162 Patientinnen am Tag der Diagnosestellung eine Therapie**, dagegen erhielten 139.332 Patientinnen am Tag der Diagnosestellung keine Therapie (Tabelle 3-5).

Somit ergibt sich eine Spanne von **20.162 bis 71.162 GKV-Patientinnen** (Tabelle 3-5), die zeitgleich zur Diagnosestellung auch eine Therapie initiiert haben. Dabei ist zu berücksichtigen, dass diese Angabe einerseits eine Unterschätzung darstellt, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass auch einige der Patientinnen, die keine Therapie erhielten, unter mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen litten. Gleichzeitig unterliegt die Angabe der Oberspanne von 71.162 GKV-Patientinnen der Limitation, dass hier Patientinnen eingeschlossen wurden, deren Therapie nicht mit der Diagnose „D25“ verlinkt war, sondern am Tag der Diagnosestellung erfolgte. Diese Unsicherheiten werden durch die Angabe der Spanne von **20.162 bis 71.162 Patientinnen** abgebildet. Außerdem ist zu beachten, dass diese Auswertung keine Rückschlüsse darauf ermöglicht, wie viele Patientinnen im Betrachtungszeitraum statt oder zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie ein invasives Verfahren zur Behandlung der Uterusmyome in Anspruch genommen haben. Dieser Aspekt wird im Anschluss an diesen Abschnitt unter „Auswertung der deutschen Krankenhausstatistik“ betrachtet.

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patientinnen zwischen 30 und 49 Jahren mit der Diagnose Uterusmyom (D25) und paralleler Verordnung einer medikamentösen Therapie für das Jahr 2019

GKV-Patientinnen mit der Diagnose D25 <sup>a</sup> (Alterspanne: 30 bis 49 Jahre)	
<b>210.494 GKV-Patientinnen</b>	
Anzahl der GKV-Patientinnen <i>ohne verlinkte Therapie</i>	Anzahl der GKV-Patientinnen <i>ohne Therapie am Tag der Diagnosestellung</i>
190.332 GKV-Patientinnen	139.332 GKV-Patientinnen
Anzahl der GKV-Patientinnen, deren <b>Therapie mit Diagnose „D25“ verlinkt wurde</b>	Anzahl der GKV-Patientinnen, mit <b>Therapie am Tag der Diagnosestellung</b>
20.162 GKV-Patientinnen	71.162 GKV-Patientinnen
<i>Mäßige bis starke Symptome von Uterusmyomen: 20.162 – 71.162 GKV-Patientinnen</i>	
<sup>a</sup> Mit den Unterdiagnosen D25.0, D25.1, D25.2 und D25.9	

Zusätzlich wurde basierend auf den Auswertungen des IQVIA™ Disease Analyzer auch analysiert, welche Therapien wie häufig verordnet wurden (Tabelle 3-6). Dabei ist zu beachten, dass pro Jahr die Patientinnen für mehrere ATC-Klassen ausgewiesen werden konnten.

Für das Jahr 2019 ergibt sich, dass die GKV-Patientinnen, deren Therapie mit der Diagnose „D25“ verlinkt wurde, im Schnitt 1,02 Therapien erhielten (20.162 GKV-Patientinnen und 20.536 Therapien, Tabelle 3-6). Bei der Betrachtung der Therapien, die am Tag der Diagnosestellung verordnet wurden, zeigt sich, dass die GKV-Patientinnen durchschnittlich 1,14 Therapien erhielten (71.162 GKV-Patientinnen und 81.192 Therapien, Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Übersicht der verordneten Therapien bei GKV-Patientinnen mit der Diagnose „D25“ im Jahr 2019

	Therapie mit Diagnose „D25“ verlinkt	Therapie am Tag der Diagnosestellung
GKV-Patientinnen mit Therapie	20.162 GKV-Patientinnen	71.162 GKV-Patientinnen
Verordnete Therapien	20.536 Therapien	81.192 Therapien
Durchschnittliche Anzahl der Therapien pro Patientin	1,02 Therapien / Patientin	1,14 Therapien / Patientin
<b>Übersicht der verordneten Therapien</b>		
<b><i>Abwartendes Vorgehen</i></b>		
Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika (z. B. Ibuprofen) ATC-Code: M01A	102	1.428
Andere Analgetika und Antipyretika (z.B. Acetylsalicylsäure) ATC-Code: N02B	10.098	12.342
Antifibrinolytika (z. B. Tranexamsäure) ATC-Code: B02A	204	1.700
Eisenhaltige Zubereitungen ATC-Code: B03A	102	1.258
<i>Abwartendes Vorgehen gesamt: 10.506 – 16.728</i>		
<b><i>Symptomorientierte Behandlung</i></b>		
<b>Gestagene</b>		
Gestagene (peroral, z.B. Chlormadinon) ATC-Code: G03D	1.768	10.540
Plastik-Intrauterinpessar mit Gestagen ATC-Code: G02BA03	102	1.088
<i>Gestagene gesamt: 1.870 – 11.628</i>		
<b>Ulipristalacetat</b>		
Ulipristalacetat 5 mg ATC-Code: G03XB02	3.978	5.338
<i>Ulipristalacetat gesamt: 3.978 – 5.338</i>		
<b><i>Weitere Therapien</i></b>		
Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung ATC-Code: G03A	884	16.660
Andere Therapien, nicht näher aufgeführt	3.298	30.838
<i>Weitere Therapien gesamt: 4.182 – 47.498</i>		

Die verordneten Therapien sind in Tabelle 3-6 aufgeschlüsselt und nachfolgend werden insbesondere die Therapien näher betrachtet, die als Teil der zVT festgelegt wurden [79].

Da gemäß Fachinformation Ryeqo<sup>®</sup> bei Patientinnen mit mäßigen bis starken Symptome von Uterusmyomen indiziert ist [39] und somit Patientinnen mit einer ausgeprägten Symptomatik zur Zielpopulation von Ryeqo<sup>®</sup> gehören, wurden im Rahmen des **Abwartenden Vorgehens** nur Patientinnen eingeschlossen, die eine der folgenden symptomlindernden Therapien erhielten:

- „Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika“ (ATC-Code: M01A) wie z. B. Ibuprofen
- „Andere Analgetika und Antipyretika“ (ATC-Code: N02B) wie Acetylsalicylsäure
- „Antifibrinolytika“ (ATC-Code: B02A) wie beispielsweise Tranexamsäure zur Akutbehandlung bei einer starken Menstruationsblutung
- „Eisenhaltige Zubereitungen“ (ATC-Code: B03A) zur Eisensupplementation

Abhängig davon, ob ausschließlich Therapien betrachtet werden, die mit der Diagnose „D25“ verlinkt wurden oder ob die Therapien, die am Tag der Diagnosestellung verordnet wurden, betrachtet werden, ergibt sich für das **Abwartende Vorgehen** eine Spanne von **10.506 bis 16.728 Verordnungen**.

Im Rahmen einer **symptomorientierten Behandlung** wurden Gestagene zur Behandlung einer Blutungssymptomatik sowie Ulipristalacetat bei Patientinnen, die bereits alle Therapieoptionen ausgeschöpft haben, als zVT im Rahmen des G-BA-Beratungsgesprächs bestimmt [79]. Daher werden die Verordnungen dieser Therapie, die mittels des IQVIA<sup>™</sup> Disease Analyzer ermittelt wurden, ebenfalls gesondert betrachtet und in Tabelle 3-6 dargestellt. Dabei wurden die nachfolgenden ATC-Codes näher betrachtet, um die Verordnungen von **Gestagenen** zur ermitteln:

- „Gestagene“ (ATC-Code: G03D) wie Chlormadinon
- „Plastik-Intrauterinpeessar mit Gestagen“ (ATC-Code: G02BA03)

Dabei ergibt sich eine Spanne von **1.870 bis 11.628 Verordnungen**, abhängig davon ob ausschließlich die verlinkten Therapien oder die Therapien am Tag der Diagnosestellung berücksichtigt werden.

Zur Bestimmung der Verordnungen von **Ulipristalacetat** wurde der folgende ATC-Code betrachtet:

- „Ulipristalacetat 5 mg“ (ATC-Code: G03XB02)

Die Auswertung zeigt für **Ulipristalacetat** dabei eine Spanne von **3.978 bis 5.338 Verordnungen** für das Jahr 2019 (Tabelle 3-6).

Neben den bereits genannten Therapien, die als Teil der zVT festgelegt wurden, wurden wie Tabelle 3-6 zeigt, weitere Therapien wie beispielsweise „hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung“ (ATC-Code: G03A) verordnet (Spanne: 884 bis

16.660 Verordnungen). Dabei ist unklar, welcher Anteil der Verordnungen aufgrund einer nicht näher spezifizierten Symptomatik bzw. aufgrund eines Kontrazeptionswunsches erfolgte. Wie aus den Angaben in Tabelle 3-6 hervorgeht, wurde der entsprechende ATC-Code G03A nur selten mit der Diagnose „D25“ verlinkt. Laut einer Analyse der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) aus dem Jahr 2018 nutzen in der Altersgruppe von 30 bis 39 Jahren 45 % orale Kontrazeptiva als Verhütungsmittel, in der Altersgruppe von 40 bis 49 Jahren liegt dieser Anteil bei 39 % [80]. Gleichzeitig zeigen die Daten einer US-amerikanischen Studie von Yao et al., dass 80 % der in dieser Studie befragten Patientinnen als ersten Therapieversuch zur Behandlung der Uterusmyome orale Kontrazeptiva einnahmen [54].

### *Ergebnisse der Auswertung der deutschen Krankenhausstatistik*

Zusätzlich wurde eine Anfrage an das statistische Bundesamt zur deutschen Krankenhausstatistik gestellt, um die Anzahl der invasiven Prozeduren aufgrund von Uterusmyomen im Jahr 2019 zu ermitteln (Tabelle 3-7) [72]. Hierbei wurden vollstationäre Patientinnen zwischen 30 und 50 Jahren mit der Hauptdiagnose D25.0, D25.1, D25.2 oder D25.9 eingeschlossen, die sich einem der folgenden invasiven Verfahren unterzogen haben:

- Myomembolisation: OPS-8-836 ((Perkutan-)transluminale Gefäßintervention)
- Myomektomie: OPS-5-681 (Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Uterus)
- Hysterektomie: OPS-5-683 (Inzision, Exzision und Exstirpation des Uterus)

Diese Auswertung ergab, dass im Jahr 2019 bei vollstationären Patientinnen zwischen 30 und 50 Jahren mit der Hauptdiagnose D25.0, D25.1, D25.2 oder D25.9 insgesamt 32.987 Eingriffe durchgeführt wurden. Bei 57,8 % dieser Eingriffe handelte es sich um eine Myomektomie, dies entspricht insgesamt 19.076 Prozeduren. Eine Hysterektomie wurde in 41,4 % der hier aufgeführten Fälle durchgeführt (13.646 Hysterektomien) und eine Myomembolisation wurde bei 265 Patientinnen (0,8 %) durchgeführt. Aus diesen Angaben wurden zusätzlich die entsprechenden Zahlen für die verschiedenen invasiven Verfahren für GKV-Patientinnen zwischen 30 und 50 Jahren hergeleitet (Tabelle 3-4). Hierzu wurde die Anzahl der Patientinnen in der GKV folgendermaßen ermittelt: im Jahr 2019 waren laut Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 37.906.145 weibliche Personen in der GKV versichert [81]. In Deutschland lebten im Jahr 2019 gemäß Statistischem Bundesamt insgesamt 42.129.098 weibliche Personen [82]. Daraus ergibt sich ein GKV-Anteil von ~ 90,0 % für die weibliche Gesamtbevölkerung in Deutschland. Somit ergeben sich für das Jahr 2019 17.164 Myomektomien, 12.279 Hysterektomien und 239 Myomembolisationen (Tabelle 3-7), denen sich GKV-Patientinnen unterzogen haben. Dies entspricht einer Summe von insgesamt 29.682 Eingriffen, die an GKV-Patientinnen durchgeführt wurden. Dabei wird davon ausgegangen, dass ein Eingriff pro Patientin pro Jahr durchgeführt wurde. Somit kann angenommen werden, dass die in Tabelle 3-7 gemachten Angaben zur Häufigkeit der invasiven Verfahren der jeweiligen Patientenzahl entspricht.

Tabelle 3-7: DRG-Statistik zu Uterusmyom-bedingten invasiven Verfahren in Deutschland für das Jahr 2019

	Vollstationäre Patientinnen zwischen 30 und 50 Jahren mit der Hauptdiagnose D25.0, D25.1, D25.2 oder D25.9	
	Gesamtzahl der Patientinnen	GKV-Patientinnen
<b>Myomembolisation OPS-8-836 ((Perkutan-)transluminale Gefäßintervention)</b>	265	239 <sup>a</sup>
<b>Myomektomie OPS-5-681 (Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Uterus)</b>	19.076	17.164 <sup>a</sup>
<b>Hysterektomie OPS-5-683 (Inzision, Exzision und Exstirpation des Uterus)</b>	13.646	12.279 <sup>a</sup>
<b>Summe der invasiven Eingriffe</b>	<b>32.987</b>	<b>29.682</b>
<p>DRG-Statistik<sup>b</sup> für das Jahr 2019. Aus dem Krankenhaus entlassene vollstationäre Patientinnen (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) mit einer Hauptdiagnose D25.0, D25.1, D25.2 oder D25.9 und den dazu angefallenen Operationen<sup>c</sup> und Prozeduren<sup>c</sup> und der Häufigkeit<sup>d</sup>.</p> <p>Es wird dabei angenommen, dass ein Eingriff pro Patientin pro Jahr durchgeführt wurde. Angegebene Werte sind auf ganze Zahlen gerundet.</p> <p><sup>a</sup> Zur Bestimmung des Anteils der Eingriffe an GKV-Patientinnen wurde jeweils mit der exakten Zahl gerechnet.</p> <p><sup>b</sup> Die Erhebung erstreckt sich auf alle Krankenhäuser, die nach dem DRG-Vergütungssystem abrechnen und dem Anwendungsbereich des § 1 KHEntgG unterliegen.</p> <p><sup>c</sup> ohne Duplikate</p> <p><sup>d</sup> Hierbei handelt es sich um die Anzahl der durchgeführten Operationen und Prozeduren und nicht um die Zahl der Fälle. Pro Patientin sind mehrere Operationen und Prozeduren möglich. Für die Abbildung komplexer Eingriffe und Teilmaßnahmen ist bei Operationen in verschiedenen Bereichen eine Zuordnung von mehreren Codes (ohne Duplikate) vorgesehen. Dementsprechend sind gegebenenfalls Mehrfachkodierungen je Behandlungsfall nachgewiesen.</p>		

Die Daten des statistischen Bundesamtes sind geringfügigen Einschränkungen unterworfen. So enthalten diese nur Informationen zu stationär durchgeführten Eingriffen und könnten daher eine Unterschätzung im Hinblick auf die ambulant durchgeführten Eingriffe darstellen.

*Zusammenführung der Auswertungen des IQVIA™ Disease Analyzer sowie der deutschen Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes*

Basierend auf den hier dargestellten Auswertungen des IQVIA™ Disease Analyzer sowie den Angaben der deutschen Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes ergibt sich somit insgesamt für die Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation unter Berücksichtigung der Patientinnen, die eine medikamentöse Therapie oder ein invasives Verfahren zur Behandlung der Uterusmyome in Anspruch genommen haben, eine Spanne von **20.162 bis 100.844 GKV-Patientinnen**. Dabei entspricht die untere Angabe von 20.162 GKV-Patientinnen, den Patientinnen, die gemäß IQVIA™ Disease Analyzer eine mit der Diagnose „D25“ verlinkte Therapie erhielten (Tabelle 3-5). Die obere Angabe der Spanne ergibt sich aus den GKV-Patientinnen, die am Tag der Diagnosestellung eine Therapie erhielten (71.162 Patientinnen, Tabelle 3-5) sowie den GKV-Patientinnen, die gemäß der deutschen



Krankenhausstatistik sich einem invasiven Eingriff unterzogen (29.682 Eingriffe, Tabelle 3-7). Es wird dabei angenommen, dass ein Eingriff pro Patientin pro Jahr durchgeführt wurde. Aus der Addition der GKV-Patientinnen mit medikamentöser Therapie und den GKV-Patientinnen, die sich einem invasiven Verfahren unterzogen haben, ergibt sich daher als obere Spanne der Zielpopulation eine Anzahl von 100.844 GKV-Patientinnen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die obere Angabe der Spanne eine Überschätzung darstellt, da unklar ist, wie viele der Patientinnen, die eine medikamentöse Therapie in Anspruch genommen haben und im Rahmen des IQVIA™ Disease Analyzer erfasst wurden, im selben Zeitraum im Rahmen der deutschen Krankenhausstatistik erfasst wurden. Die genannten Unsicherheiten werden durch die Angabe der Spanne von **20.162 bis 100.844 GKV-Patientinnen** hinreichend abgebildet.

Tabelle 3-8: Bestimmung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation basierend auf den Daten des IQVIA™ Disease Analyzer sowie der deutschen Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes

<b>IQVIA™ Disease Analyzer:</b>		
Patientinnen mit der Diagnose D25 <sup>a</sup> (Alterspanne: 30 bis 49 Jahre) und paralleler Verordnung einer medikamentösen Therapie für das Jahr 2019		
	Therapie mit Diagnose „D25“ verlinkt	Therapie am Tag der Diagnosestellung
Anzahl der Patientinnen mit Therapie	22.409 <sup>b</sup> Patientinnen	79.090 <sup>b</sup> Patientinnen
Anzahl der GKV-Patientinnen mit Therapie	20.162 Patientinnen	71.162 Patientinnen
<b>Deutsche Krankenhausstatistik:</b>		
Anzahl der invasiven Eingriffe bei vollstationären Patientinnen zwischen 30 und 50 Jahren mit der Hauptdiagnose „Uterusmyom“ für das Jahr 2019		
	Vollstationäre Patientinnen zwischen 30 und 50 Jahren mit der Hauptdiagnose D25.0, D25.1, D25.2 oder D25.9	
Anzahl der invasiven Eingriffe	32.987 Eingriffe <sup>c</sup>	
Anzahl der invasiven Eingriffe (nur GKV-Anteil)	29.682 Eingriffe <sup>c</sup>	
<b>IQVIA™ Disease Analyzer &amp; deutsche Krankenhausstatistik:</b>		
GKV-Patientinnen mit der Diagnose D25 mit medikamentöser Therapie und / oder invasivem Verfahren		
<i>Mäßige bis starke Symptome von Uterusmyomen: 22.409 – 112.077 Patientinnen gesamt</i>		
<i>Mäßige bis starke Symptome von Uterusmyomen: <b>20.162 – 100.844 GKV-Patientinnen</b></i>		
<sup>a</sup> Mit den Unterdiagnosen D25.0, D25.1, D25.2 und D25.9 <sup>b</sup> Ausgehend von der aus dem IQVIA™ Disease Analyzer stammenden, angegebenen Anzahl der GKV-Patientinnen mit Therapie wurde die Gesamtzahl der Patientinnen mit Therapie berechnet: Hierzu wurde der Anteil der Patientinnen in der GKV folgendermaßen ermittelt: laut Bundesministerium für Gesundheit (BMG) waren im Jahr 2019 37.906.145 weibliche Personen in der GKV versichert [81]. In Deutschland lebten im Jahr 2019 gemäß Statistischem Bundesamt insgesamt 42.129.098 weibliche Personen [82]. Daraus ergibt sich ein GKV-Anteil von ~ 90,0 % für die weibliche Gesamtbevölkerung in Deutschland. Zur Bestimmung der Gesamtzahl der Patientinnen ausgehend von der Anzahl der GKV-Patientinnen wurde mit dem exakten Wert gerechnet. Dargestellte Patientenzahlen sind auf ganze Zahlen gerundet. <sup>c</sup> Es wird dabei angenommen, dass ein Eingriff pro Patientin pro Jahr durchgeführt wurde.		

## Diskussion und Zusammenfassung

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

Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 dargelegt, erfolgt die Diagnosestellung „Uterusmyom“ in vielen Fällen stark verzögert [29]. Viele Patientinnen glauben, dass eine (zu) starke Menstruationsblutung und starke Schmerzen normal seien und sie diese daher aushalten müssten. Ein Arzt oder eine Ärztin wird oft erst konsultiert, wenn der Leidensdruck durch die Beschwerden bereits sehr stark ausgeprägt ist und über eine längere Phase anhält [29]. Ein weiteres Problem besteht darin, dass noch immer ein fehlendes Bewusstsein für Uterusmyome besteht. Dies hat zur Folge, dass unspezifische Symptome wie beispielsweise Unterbauchbeschwerden oder Druck auf Blase und Darm, sowie Müdigkeit und Erschöpfung zunächst meist nicht mit Uterusmyomen in Verbindung gebracht werden [18]. Zusätzlich sollte bedacht werden, dass die vaginale Sonographie, welche zur Diagnosestellung „Uterusmyom“ herangezogen wird, nicht im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung routinemäßig durchgeführt wird. Es handelt sich hierbei um eine Individuelle Gesundheitsleistung (IGeL-Leistung), d. h. nur beim Vorliegen von Beschwerden werden die Kosten von der GKV übernommen. Verschiedene in Deutschland, Europa und den USA durchgeführte Studien stellten ein durchschnittliches Alter der Frauen bei Diagnosestellung um die 35 Jahre fest [9, 10, 30]. Dabei wird angenommen, dass circa die Hälfte aller Myome nicht diagnostiziert werden [31-34].

Wie in Abschnitt 3.2.3 ausgeführt, sind die epidemiologischen Daten zur Prävalenz von symptomatischen Uterusmyomen mit großen Unsicherheiten behaftet. Daher wurde zur Ableitung der Größe der Zielpopulation in diesem Abschnitt eine Auswertung der Datenbank IQVIA™ Disease Analyzer [71] sowie der deutschen Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes [72] durchgeführt. Diese Analysen berücksichtigen ausschließlich Patientinnen mit einer gesicherten Diagnose „Uterusmyom“. Dies ist sinnvoll, da nur diagnostizierte Patientinnen für eine Therapie mit der Relugolix-Kombinationstherapie infrage kommen. Somit stellen die hier gemachten Angaben zur Größe der Zielpopulation basierend auf den Daten des IQVIA™ Disease Analyzer sowie der deutschen Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes eine valide Schätzung der Zielpopulation der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) dar.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit*

*unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-9: Anzahl der Patientinnen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Anzahl der Patientinnen in der GKV</b>
Relugolix- Kombinationstherapie (Ryeqo®)	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Erheblich	20.162 – 100.844

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) wird angewendet „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen“ [39], dabei wird in hier vorliegenden Dossier das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie in dieser Patientenpopulation untersucht. Somit entspricht die Patientenpopulation, für die ein Zusatznutzen beansprucht wird, der gesamten Zielpopulation der Relugolix-Kombinationstherapie. Dies entspricht, wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, 20.163 bis 100.844 Patientinnen.

Wie in Modul 4A dieses Dossiers dargestellt, zeigt die Therapie mit der Relugolix-Kombinationstherapie für Patientinnen mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen in der Gesamtschau der Ergebnisse einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

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

*Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

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

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

Die Angaben zur Beschreibung der Erkrankung sowie zum therapeutischen Bedarf basieren auf internen Unterlagen von Gedeon Richter und den darin genannten Quellen. Zur Identifikation weiterer Quellen wurde außerdem eine orientierenden Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed durchgeführt. Über eine freie Internetsuche wurde die Informationsbroschüre „Myome der Gebärmutter“ des IQWiG gefunden [2].

Zur Bestimmung der Prävalenz wurde eine orientierende Literaturrecherche nach Publikationen epidemiologischer Studien in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed durchgeführt. Es wurden die Suchbegriffe *uterine fibroids*, *uterine leiomyomas*, *myomas*, *epidemiology*, *prevalence*, und *incidence* in verschiedenen Kombinationen verwendet. Die Suche wurde im Zeitraum vom 7. bis 18. Dezember 2020 durchgeführt. Außerdem wurde zur Ableitung der Zielpopulation der Relugolix-Kombinationstherapie eine Auswertung des IQVIA™ Disease Analyzer von Gedeon Richter in Auftrag gegeben [71] sowie eine Abfrage der deutschen Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes durchgeführt [72].

Die Angaben zur Anzahl weiblichen Personen in der GKV und zur weiblichen Bevölkerung entstammen den Statistiken des BMG ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)) und des Statistischen Bundesamtes ([www.destatis.de](http://www.destatis.de)).

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Pérez-López FR, Ornat L, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, Lambrinoudaki I, et al. (2014): EMAS position statement: management of uterine fibroids. *Maturitas*; 79(1):106-16.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Myome der Gebärmutter. Stand: 05.05.2021 [Zugriff: 20.07.2021]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/myome-der-gebaermutter.html>.
3. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS (2011): FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*; 113(1):3-13.
4. Nouri K (2019): Medikamentöse Therapie des Uterus myomatosus mit dem Präparat Ulipristalacetat – ein Update. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie/Österreich*; 29(1):6-12.
5. Maruo T, Ohara N, Wang J, Matsuo H (2004): Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Human reproduction update*; 10(3):207-20.
6. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK (2016): Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause. *Clinical obstetrics and gynecology*; 59(1):2-24.
7. Hammoud AO, Asaad R, Berman J, Treadwell MC, Blackwell S, Diamond MP (2006): Volume change of uterine myomas during pregnancy: do myomas really grow? *Journal of minimally invasive gynecology*; 13(5):386-90.
8. Neiger R, Sonek JD, Croom CS, Ventolini G (2006): Pregnancy-related changes in the size of uterine leiomyomas. *The Journal of reproductive medicine*; 51(9):671-4.
9. Fuldeore MJ, Soliman AM (2017): Patient-reported prevalence and symptomatic burden of uterine fibroids among women in the United States: findings from a cross-sectional survey analysis. *International journal of women's health*; 9:403-11.
10. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefer M, Geppert K (2012): Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC women's health*; 12:6.
11. Borgfeldt C, Andolf E (2000): Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25-40 years. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*; 79(3):202-7.
12. Donnez J (2020): Uterine Fibroids and Progestogen Treatment: Lack of Evidence of Its Efficacy: A Review. *Journal of clinical medicine*; 9(12):1-14.
13. Marino JL, Eskenazi B, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Gavoni N, et al. (2004): Uterine leiomyoma and menstrual cycle characteristics in a population-based cohort study. *Human reproduction (Oxford, England)*; 19(10):2350-5.
14. Lurie S, Piper I, Woliovitch I, Glezerman M (2005): Age-related prevalence of sonographically confirmed uterine myomas. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*; 25(1):42-4.
15. Ahrendt HJ, Tylkoski H, Rabe T, Szczes A, Friedrich C, Roehl FW, et al. (2016): Prevalence of uterine myomas in women in Germany: data of an epidemiological study. *Archives of gynecology and obstetrics*; 293(6):1243-53.

16. Foth D, Röhl FW, Friedrich C, Tylkoski H, Rabe T, Römer T, et al. (2017): Symptoms of uterine myomas: data of an epidemiological study in Germany. *Archives of gynecology and obstetrics*; 295(2):415-26.
17. Hadji P, Doubek K, Krüssel J, Neulen J, Reiche C, Schippert C, et al. (2017): Uterus myomatosis bei Frauen mit Kinderwunsch. *Frauenarzt*; 58:1041-7.
18. Römer T, Doubek K, Foth D, Hadji P, Neulen J, Prömpeler H, et al. (2017): Symptomatischer Uterus myomatosis–zielgerichtete medikamentöse Therapie. *Frauenarzt*; 58(6):497-503.
19. Gupta S, Jose J, Manyonda I (2008): Clinical presentation of fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*; 22(4):615-26.
20. Nelson AL, Ritchie JJ (2015): Severe anemia from heavy menstrual bleeding requires heightened attention. *American journal of obstetrics and gynecology*; 213(1):97.e1-.e6.
21. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. (2011): Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*; 378(9800):1396-407.
22. Richards T, Musallam KM, Nassif J, Ghazeeri G, Seoud M, Gurusamy KS, et al. (2015): Impact of Preoperative Anaemia and Blood Transfusion on Postoperative Outcomes in Gynaecological Surgery. *PloS one*; 10(7):e0130861.
23. Monleón J, Cañete ML, Caballero V, Del Campo M, Doménech A, Losada M, et al. (2018): Epidemiology of uterine myomas and clinical practice in Spain: An observational study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*; 226:59-65.
24. Myers ER, Goodwin S, Landow W, Mauro M, Peterson E, Pron G, et al. (2005): Prospective data collection of a new procedure by a specialty society: the FIBROID registry. *Obstetrics and gynecology*; 106(1):44-51.
25. Utz-Billing I, Ehrenstein T, David M (2004): Ängste, Erwartungen, Wünsche und Informiertheit bei Frauen mit einem behandlungsbedürftigen Uterus myomatosis. *Zentralbl Gynakol*; 126(01):V23.
26. Wallwiener M (2019): Medikamentöse konservative Therapie des Uterus myomatosis. *Der Gynäkologe*; 52(4):280-7.
27. Ghant MS, Sengoba KS, Recht H, Cameron KA, Lawson AK, Marsh EE (2015): Beyond the physical: a qualitative assessment of the burden of symptomatic uterine fibroids on women's emotional and psychosocial health. *Journal of Psychosomatic Research*; 78(5):499-503.
28. Borah BJ, Nicholson WK, Bradley L, Stewart EA (2013): The impact of uterine leiomyomas: a national survey of affected women. *American journal of obstetrics and gynecology*; 209(4):319.e1-.e20.
29. Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J, Bolge SC, Dodd SL, Maroulis C, et al. (2010): The burden of uterine fibroids in five European countries. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*; 152(1):96-102.
30. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM (2003): High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *American journal of obstetrics and gynecology*; 188(1):100-7.
31. Cramer SF, Patel A (1990): The frequency of uterine leiomyomas. *American journal of clinical pathology*; 94(4):435-8.
32. Chen CR, Buck GM, Courey NG, Perez KM, Wactawski-Wende J (2001): Risk factors for uterine fibroids among women undergoing tubal sterilization. *American journal of epidemiology*; 153(1):20-6.

33. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, et al. (1997): Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstetrics and gynecology*; 90(6):967-73.
34. Hartmann KE, Birnbaum H, Ben-Hamadi R, Wu EQ, Farrell MH, Spalding J, et al. (2006): Annual costs associated with diagnosis of uterine leiomyomata. *Obstetrics and gynecology*; 108(4):930-7.
35. Neis KJ, Zubke W, Fehr M, Römer T, Tamussino K, Nothacker M (2016): Hysterektomie bei benignen Erkrankungen der Gebärmutter. *Deutsches Ärzteblatt International*; 113(14):242.
36. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N (2015): The management of uterine leiomyomas. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*; 37(2):157-78.
37. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2005): Cyklokapron® 500 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2016 [Zugriff: 29.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Gedeon Richter Plc. (2012): Esmya® 5 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 29.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Gedeon Richter Plc. (2021): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2021. [Zugriff: 27.07.2021]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152087/anx\\_152087\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152087/anx_152087_de.pdf).
40. Laughlin-Tommaso SK, Khan Z, Weaver AL, Smith CY, Rocca WA, Stewart EA (2018): Cardiovascular and metabolic morbidity after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. *Menopause (New York, NY)*; 25(5):483-92.
41. Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, Henne MB, Stegmann BJ, Segars JH (2012): The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. *American journal of obstetrics and gynecology*; 206(3):211.e1-9.
42. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2010): Uterine artery embolisation for fibroids. Stand: 24.11.2010 [Zugriff: 20.07.2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg367>.
43. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M (2014): Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *The Cochrane database of systematic reviews*; (12):Cd005073.
44. Bradley LD (2009): Uterine fibroid embolization: a viable alternative to hysterectomy. *American journal of obstetrics and gynecology*; 201(2):127-35.
45. Yoo EH, Lee PI, Huh CY, Kim DH, Lee BS, Lee JK, et al. (2007): Predictors of leiomyoma recurrence after laparoscopic myomectomy. *Journal of minimally invasive gynecology*; 14(6):690-7.
46. García CR (1993): Management of the symptomatic fibroid in women older than 40 years of age. Hysterectomy or myomectomy? *Obstetrics and gynecology clinics of North America*; 20(2):337-48.
47. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2008): ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstetrics and gynecology*; 112(2 Pt 1):387-400.
48. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (aQua) (2013): Gynäkologische Operationen. [Zugriff: 19.03.2021]. URL: [http://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2012/bu\\_Gesamt\\_15N1-GYN-OP\\_2012.pdf](http://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2012/bu_Gesamt_15N1-GYN-OP_2012.pdf).

49. Farquhar CM, Sadler L, Harvey SA, Stewart AW (2005): The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*; 112(7):956-62.
50. Altman D, Granath F, Cnattingius S, Falconer C (2007): Hysterectomy and risk of stress-urinary-incontinence surgery: nationwide cohort study. *Lancet (London, England)*; 370(9597):1494-9.
51. Ingelsson E, Lundholm C, Johansson ALV, Altman D (2011): Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *European Heart Journal*; 32(6):745-50.
52. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT, Stewart EA (2012): Hysterectomy, oophorectomy, estrogen, and the risk of dementia. *Neuro-degenerative diseases*; 10(1-4):175-8.
53. Knudsen N, Wernecke K, Siedentopf F, David M (2017): Ängste und Befürchtungen von Myompatientinnen – Ergebnisse einer Befragung von 807 Patientinnen. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*; 77(09):976-83.
54. Yao X, Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Heien HC, Borah BJ (2017): Medical therapies for heavy menstrual bleeding in women with uterine fibroids: a retrospective analysis of a large commercially insured population in the USA. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*; 124(2):322-30.
55. Jenapharm GmbH & Co. KG (2009): Qlaira® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2018 [Zugriff: 06.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
56. Jenapharm GmbH & Co. KG (1996): MIRENA®; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 06.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
57. Gedeon Richter Plc. (2015): Levosert 20 Mikrogramm/24 Stunden intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem; Fachinformation. Stand: September 2020 [Zugriff: 25.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
58. Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Mol BW (2013): Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids. *The Cochrane database of systematic reviews*; (2):Cd008994.
59. Jenapharm GmbH & Co. KG (2003): Chlormadinon 2 mg fem; Fachinformation. Stand: August 2020 [Zugriff: 29.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
60. Wöckel A, Scholz C, Hancke K, Janni W (2012): Uterine Leiomyome. *Der Gynäkologe*; 45(11):835-40.
61. Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B (2017): Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *The Cochrane database of systematic reviews*; (11):Cd000547.
62. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, 3rd, Venturella R, Villarreal C, Critchley HOD, et al. (2021): Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. *The New England journal of medicine*; 384(7):630-42.
63. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2021): Glossar: Gebärfähiges Alter. [Zugriff: 26.03.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Glossar/gebaerfaehiges-alter.html>.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Regelungen für die Vereinbarung von Sicherstellungszuschlägen gemäß § 136c Absatz 3 SGB V. [Zugriff: 26.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4955/2018-04-19\\_SiZu-R\\_Sicherstellungszuschlaege\\_Aenderung\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4955/2018-04-19_SiZu-R_Sicherstellungszuschlaege_Aenderung_TrG.pdf).



65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Wechseljahrsbeschwerden. [Zugriff: 01.06.2021]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/wechseljahrsbeschwerden.html>.
66. Greendale GA, Lee NP, Arriola ER (1999): The menopause. *Lancet* (London, England); 353(9152):571-80.
67. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD (2014): Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *International journal of epidemiology*; 43(5):1542-62.
68. Boosz AS, Reimer P, Matzko M, Römer T, Müller A (2014): The conservative and interventional treatment of fibroids. *Dtsch Arztebl Int*; 111(51-52):877-83.
69. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2020): Vorausberechneter Bevölkerungsstand 2020, Variante 1. [Zugriff: 31.03.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=1&levelid=1617182741445#abreadcrumb>.
70. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2021): Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2020. [Zugriff: 31.03.2021]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statis-tiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2020\\_CPS\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf).
71. IQVIA™ Disease Analyzer (2021): Diagnostik und Therapie des Myoms – Patientenpopulation und Verordnungsmuster. [VERTRAULICH].
72. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2021): DRG-Statistik 2019: Patienten mit einer Hauptdiagnose D25.0 und den dazu angefallenen Operationen und Prozeduren.
73. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (Zi) (2020): Veränderung der vertragsärztlichen Leistungsanspruchnahme während der COVID-Krise. [Zugriff: 30.04.2021]. URL: [https://www.zi.de/fileadmin/images/content/PMs/Trendreport\\_2\\_Leistungsanspruchnahme\\_COVID\\_20201111.pdf](https://www.zi.de/fileadmin/images/content/PMs/Trendreport_2_Leistungsanspruchnahme_COVID_20201111.pdf).
74. von Dercks N, Seehofer D, Steinert M, Krämer S, Branzan D, Dietrich A, et al. (2020): Wie stark trifft die Corona-Pandemie die chirurgische Klinik eines universitären Maximalversorgers? Eine Analyse der ersten 7 Wochen. *Der Chirurg*; 91(9):755-61.
75. Stöß C, Haffer H, Steffani M, Pergolini I, Hartmann D, Nitsche U, et al. (2020): Auswirkungen der SARS-CoV-2-Pandemie auf die Chirurgie – Eine nationale Querschnittsstudie. *Der Chirurg*; 91(9):762-8.
76. European Medicines Agency (EMA) (2020): Ulipristal acetate 5 mg medicinal products Article-31 referral - Notification. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products-article-31-referral-notification\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products-article-31-referral-notification_en.pdf).
77. European Medicines Agency (EMA) (2020): Suspension of ulipristal acetate for uterine fibroids during ongoing EMA review of liver injury risk. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/suspension-ulipristal-acetate-uterine-fibroids-during-ongoing-ema-review-liver-injury-risk\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/suspension-ulipristal-acetate-uterine-fibroids-during-ongoing-ema-review-liver-injury-risk_en.pdf).
78. European Medicines Agency (EMA) (2021): Annex IV Scientific conclusions. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/esmya-epar-scientific-conclusions-annex-iv\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/esmya-epar-scientific-conclusions-annex-iv_en.pdf).
79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2020-B-330. [VERTRAULICH].

80. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) (2018): Verhütungsverhalten Erwachsener. [Zugriff: 03.05.2021]. URL: <https://publikationen.sexualaufklaerung.de/fileadmin/redakteur/publikationen/dokumente/13317300.pdf>.
81. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2020): Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2019. [Zugriff: 31.03.2021]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2019\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf).
82. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2019): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. [Zugriff: 31.03.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0003&bypass=true&levelindex=0&levelid=1617183875616#abreadcrumb>.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-4 bis 3-19 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### Vorbetrachtung

Als zVT hat der G-BA eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl folgender Therapieoptionen festgelegt:

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

Im Falle der symptomorientierten Behandlung mit Gestagenen und der invasiven Behandlungsoptionen wird eine weitere Konkretisierung vorgenommen (vgl. Abschnitt 3.2.2):

- Als zur Behandlung der Hypermenorrhoe zugelassene Gestagene benennt der G-BA in seiner Niederschrift des Beratungsgesprächs Chlormadinon und Levonorgestrel (als Intrauterinsystem) [1].
- Als invasive Behandlungsoptionen kommen prinzipiell die Myomembolisation, die Myomenukleation (Myomektomie) sowie die Hysterektomie in Frage. Im Beratungsgespräch betonte der G-BA, dass die (perkutane Transkatheter)-Embolisation gesichert nur im stationären Bereich erbringbar ist. Da alle hier genannten Maßnahmen somit im stationären Kontext erbracht werden, erfolgt eine Quantifizierung der Kosten durch stationäre Fallpauschalen (sog. *Diagnosis Related Groups*; kurz DRG).

In Vorbereitung eines invasiven Eingriffs werden GnRH-Agonisten wie Triptorelin, Leuprorelin oder Goserelin zur Volumenreduktion eines Myoms eingesetzt [2-4]. Auch wenn der G-BA die GnRH-Agonisten nicht als Teil der zVT benannt hat, so stellen sie im präoperativen Kontext eine zusätzliche Therapieoption dar, die bei Bedarf eingesetzt werden kann, um einen möglichst minimal-invasiven Eingriff zu ermöglichen [2-4]. Aus diesem Grund werden im folgenden Abschnitt neben den Kosten der operativen Maßnahmen die Kosten der GnRH-Agonisten als optionale Behandlung dargestellt und abschließend den operativen Maßnahmen hinzugerechnet.

Insgesamt ist zu konstatieren, dass die zVT eine patientenindividuelle Therapie darstellt. Somit stehen die dargestellten Therapieoptionen in keinem Alternativverhältnis zueinander und müssen in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome in Betracht gezogen werden. Darüber hinaus sind bei der Wahl der Therapie auch die individuellen Präferenzen (z.B. Erhalt des Uterus; Erhalt der Fertilität) der Patientin zu berücksichtigen.

### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patientin pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Relugolix Kombinationstherapie (Ryeqo®)	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen.	Kontinuierlich Einmal täglich eine Filmtablette à 40 mg Relugolix / 1 mg E2 / 0,5 mg NETA	365	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Abwartendes Vorgehen</b>				
Abwartendes Vorgehen	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Patientenindividuell unterschiedlich		
<b>Symptomorientierte Behandlung</b>				
Chlormadinon (Chlormadinon fem JENAPHARM®)	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Zyklisch Eine bis zwei Tabletten à 2 mg pro Tag vom 16. bis 25. Zyklustag	130	1
Levonorgestrel (Intrauterinpeessar) (bspw. Levosert®)		Kontinuierlich Einmalige Insertion bei kontinuierlicher Wirkstofffreisetzung	Patientenindividuell unterschiedlich	
Ulipristalacetat (Esmya®)		Zyklisch Einmal täglich 5 mg für Behandlungsintervalle von jeweils bis zu 3 Monaten	Patientenindividuell unterschiedlich	
<b>Invasive Behandlungsoptionen</b>				
<b>Operative Maßnahmen</b>				
Myomembolisation	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis	Einmalig	1	1
Myomektomie		Einmalig	1	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patientin pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Hysterektomie	starken Symptomen von Uterusmyomen	Einmalig	1	1
<i>GnRH-Agonisten <sup>a)</sup></i>				
Goserelin (Zoladex®-GYN)	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Zyklisch Eine Fertigspritze à 3,6 mg alle 28 Tage	7 <sup>b)</sup>	1
Leuprorelin (Enantone®-Gyn)		Zyklisch Eine Zweikammerspritze à 3,75 mg einmal monatlich	6 <sup>b)</sup>	1
Triptorelin (DECAPEPTYL Gyn)		Zyklisch Eine Fertigspritze à 3,75 mg alle 28 Tage	7 <sup>c)</sup>	1
E2: Estradiol; GnRH: <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i> ; NETA: Norethisteronacetat				
a) Die Behandlung mit GnRH-Agonisten erfolgt vor der operativen Maßnahme und ist somit additiv mit den Kosten der operativen Maßnahmen zu verrechnen.				
b) Die Behandlung des Uterus myomatosus sollte 6 Monate nicht überschreiten [5, 6].				
c) Wegen der der möglichen Wirkung auf die Knochendichte sollte die Behandlungsdauer 6 Monate nicht überschreiten [7].				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der aufgeführten Therapiealternativen wurde, sofern verfügbar, den jeweiligen Fachinformationen entnommen [5-11]. Die Angaben zur zVT stammen aus der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2020-B-330) [1].

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### *Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®)*

Basierend auf den Angaben der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie als tägliche perorale Gabe [8]. Aus diesen Angaben ergeben sich 365 Behandlungstage (= 365 Behandlungen × 1 Behandlungstag).

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### ***Abwartendes Vorgehen***

Das abwartende Vorgehen erfolgt kontinuierlich im Rahmen des Arzt-Patientinnen-Kontaktes. Je nach Symptomatik der Patientin kommen u.a. Analgetika, Eisenpräparate, Tranexamsäure zur Akuttherapie in Frage. Die Art der Behandlung, der Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen und deren Dauer richtet sich nach dem individuellen Bedarf der Patientin.

### ***Symptomorientierte Behandlung***

#### *Chlormadinon*

Zur Behandlung unregelmäßiger Zyklen und Menstruationsbeschwerden (u. a. Hypermenorrhoe) sieht die Fachinformation eine tägliche perorale Gabe von Chlormadinon vom 16. bis 25. Zyklustag vor [9]. Da sich die Zykluslänge von Frau zu Frau unterscheidet und Schwankungen unterliegen kann, wird im Folgenden eine durchschnittliche Zykluslänge herangezogen. In Anlehnung an die Studie von Marino et al. aus dem Jahr 2004 von Patientinnen mit Uterusmyomen wird der Kostenberechnung im Folgenden eine durchschnittliche Zykluslänge von 28 Tagen zu Grunde gelegt [12].

Da in der Fachinformation zu Chlormadinon keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen [9].

In der Gesamtbetrachtung führt das zu einer Anzahl von 13 Behandlungen pro Jahr (=  $365 / 28$ ) mit jeweils 10 Behandlungstagen pro Zyklus. Die Anzahl jährlicher Behandlungstage beläuft sich somit auf 130 Behandlungstage (=  $13 \text{ Behandlungen} \times 10 \text{ Behandlungstage}$ ).

#### *Levonorgestrel (Intrauterinpessar)*

Zur Behandlung der Hypermenorrhoe wird das intrauterine Wirkstofffreisetzungssystem mit Levonorgestrel innerhalb von sieben Tagen nach Beginn der Menstruation in das Cavum uteri eingelegt. Innerhalb des Anwendungsgebiets ist das intrauterine Wirkstofffreisetzungssystem bis zu sechs Jahre wirksam [11]. Da die exakte Liegedauer von verschiedenen patientenindividuellen Faktoren abhängig ist, wird im Folgenden die Behandlungsdauer als patientenindividuell unterschiedlich angesehen.

#### *Ulipristalacetat*

Die Behandlung mit Ulipristalacetat besteht laut Fachinformation aus einer einmal täglichen peroralen Gabe für Behandlungsintervalle von bis zu drei Monaten, wobei Behandlungspausen zwischen den Intervallen benötigt werden. Hierbei liegen Untersuchungen für wiederholte Behandlungsintervalle von bis zu vier Intervall-Behandlungen vor [10]. Die konkrete Behandlungsdauer und die Anzahl der jährlichen Behandlungen hängt von der Symptomatik der Patientinnen ab und wird in der Fachinformation nicht konkret definiert.

In einem Expertenmeeting deutscher Gynäkologen wurde der Konsens erarbeitet, dass eine Intervalltherapie mit Ulipristalacetat optimalerweise mit zwei 12-wöchigen Therapieintervallen beginnen sollte [13].

In der Gesamtbetrachtung ist der Behandlungsalgorithmus mit Unsicherheiten verbunden und von verschiedenen patientenindividuellen Faktoren abhängig, sodass im Folgenden die Behandlungsdauer als patientenindividuell unterschiedlich angesehen wird.

### ***Invasive Behandlungsoptionen***

#### ***Invasive Behandlungsoptionen – Operative Maßnahmen***

Für die operativen Maßnahmen stehen keine konkrete Anwendungsvorgaben im Sinne einer Fachinformation zur Verfügung. Prinzipiell stellt die Hysterektomie einen einmaligen Eingriff an der Patientin dar, während eine Myomektomie und Myomembolisation häufiger pro Patientin angewendet werden kann. Des Weiteren ist es möglich, dass unterschiedliche Maßnahmen pro Patientin angewendet werden können. Im Rahmen des Kostenvergleichs werden im Folgenden die Kosten von jeweils einer Embolisation, einer Myomektomie und einer Hysterektomie dargestellt.

#### ***Invasive Behandlungsoptionen – GnRH-Agonisten***

##### *Goserelin*

Die Behandlung mit dem Goserelin-Implantat besteht laut Fachinformation aus einer Gabe alle 28 Tage als subkutane Injektion in die vordere Bauchwand. Die Behandlungsdauer sollte bei der Behandlung von Myomen sechs Monate nicht überschreiten [6]. Entsprechend der Angaben wird eine sechsmonatige Behandlung angenommen. Innerhalb dieser sechs Monate können sieben Gaben von Goserelin verabreicht werden.

##### *Leuprorelin*

Prinzipiell sieht die Fachinformation eine einmal monatliche Gabe von Leuprorelin mittels subkutaner oder intramuskulärer Injektion vor, nachdem die injizierbare Suspension in der Zweikammerspritze aus Retardmikrokapsel und Suspensionsmittel vorbereitet wurde. Zur Therapie von Uterusmyomen ist die Dauer der Anwendung auf sechs Monate zu begrenzen [5]. Somit ergibt sich eine Gesamtzahl von sechs Behandlungstagen pro Patientin pro Jahr.

##### *Triptorelin*

Die Behandlung mit Triptorelin besteht laut Fachinformation aus einer Gabe alle 28 Tage, wobei der maximale Behandlungserfolg normalerweise nach 3 bis 4 Injektionen eintritt. Die Behandlungsdauer sollte sechs Monate nicht überschreiten [7]. Entsprechend der Angaben wird eine sechsmonatige Behandlung angenommen. Innerhalb dieser begrenzten Therapiedauer ergibt sich eine Anzahl von sieben Gaben von Triptorelin.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*



Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patientin pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patientin pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Relugolix- Kombinationstherapie (Ryeqo <sup>®</sup> )	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Kontinuierlich Einmal täglich eine Tablette à 40 mg Relugolix / 1 mg E2 / 0,5 mg NETA	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Abwartendes Vorgehen</b>			
Abwartendes Vorgehen	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Patientenindividuell unterschiedlich	
<b>Symptomorientierte Behandlung</b>			
Chlormadinon (Chlormadinon fem JENAPHARM <sup>®</sup> )	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Zyklisch Eine bis zwei Tabletten à 2 mg pro Tag vom 16. bis 25. Zyklustag	130
Levonorgestrel (Intrauterinpessar) (bspw. Levosert <sup>®</sup> )		Kontinuierlich Einmalige Insertion bei kontinuierlicher Wirkstofffreisetzung	Patientenindividuell unterschiedlich
Ulipristalacetat (Esmya <sup>®</sup> )		Zyklisch Einmal täglich 5 mg für Behandlungs- intervalle von jeweils bis zu 3 Monaten	Patientenindividuell unterschiedlich
<b>Invasive Behandlungsoptionen</b>			
<b>Operative Maßnahmen</b>			
Myomembolisation	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Einmalig	1
Myomektomie		Einmalig	1
Hysterektomie		Einmalig	1
<b>GnRH-Agonisten <sup>a)</sup></b>			
Goserelin (Zoladex <sup>®</sup> -GYN)	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis	Zyklisch Eine Fertigspritze à 3,6 mg alle 28 Tage	7 <sup>b)</sup>
Leuprorelin		Zyklisch	6 <sup>b)</sup>

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patientin pro Jahr (ggf. Spanne)
(Enantone®-Gyn)	starken Symptomen von Uterusmyomen	Eine Zweikammerspritze à 3,75 mg einmal monatlich	
Triptorelin (DECAPEPTYL Gyn)		Zyklisch Eine Fertigspritze à 3,75 mg alle 28 Tage	7 <sup>c)</sup>
<p>E2: Estradiol; GnRH: <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>; NETA: Norethisteronacetat</p> <p>a) Die Behandlung mit GnRH-Agonisten erfolgt vor der operativen Maßnahme und ist somit additiv mit den Kosten der operativen Maßnahmen zu verrechnen</p> <p>b) Die Behandlung des Uterus myomatosus sollte 6 Monate nicht überschreiten [5, 6]</p> <p>c) Wegen der der möglichen Wirkung auf die Knochendichte sollte die Behandlungsdauer 6 Monate nicht überschreiten [7]</p>			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patientin (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patientin pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patientin (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patientin pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patientin (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Relugolix Kombinations-therapie (Ryeqo®)	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	365	40 mg Relugolix / 1 mg E2 / 0,5 mg NETA	14.600 mg Relugolix, 365 mg E2 und 182,5 mg NETA (365 Tabletten)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Abwartendes Vorgehen</i>				
Abwartendes Vorgehen	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Patientenindividuell unterschiedlich		
<b>Symptomorientierte Behandlung</b>				
Chlormadinon (Chlormadinon fem JENAPHARM®)	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	130	2 mg – 4 mg	260 mg – 520 mg (130 bis 260 Tabletten)
Levonorgestrel (Intrauterinpeppar) (bspw. Levosert®)	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Patientenindividuell unterschiedlich	52 mg (20 µg pro Tag)	Patientenindividuell unterschiedlich
Ulipristalacetat (Esmya®)		Patientenindividuell unterschiedlich	5 mg	Patientenindividuell unterschiedlich
<b>Invasive Behandlungsoptionen</b>				
<i>Operative Maßnahmen</i>				
Myomembolisation	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	1	-	-
Myomektomie	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	1	-	-
Hysterektomie		1	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patientin pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patientin (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>GnRH-Agonisten <sup>a)</sup></i>				
Goserelin (Zoladex®-GYN)	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	7 <sup>b)</sup>	3,60 mg	25,20 mg (7 à 3,60 mg)
Leuprorelin (Enantone®-Gyn)		6 <sup>b)</sup>	3,75 mg	22,50 mg (6 à 3,75 mg)
Triptorelin (DECAPEPTYL Gyn)		7 <sup>c)</sup>	3,75 mg	26,25 mg (7 à 3,75 mg)
<p>E2: Estradiol; GnRH: <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>; NETA: Norethisteronacetat</p> <p>a) Die Behandlung mit GnRH-Agonisten erfolgt vor der operativen Maßnahme und ist somit additiv mit den Kosten der operativen Maßnahmen zu verrechnen</p> <p>b) Die Behandlung des Uterus myomatosus sollte 6 Monate nicht überschreiten [5, 6].</p> <p>c) Wegen der der möglichen Wirkung auf die Knochendichte sollte die Behandlungsdauer 6 Monate nicht überschreiten [7].</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs ergibt sich aus den jeweiligen Angaben zum Behandlungsmodus, den Dosierungen und der jeweiligen Behandlungstage pro Patientin pro Jahr der jeweiligen Wirkstoffe entsprechend der zugehörigen Fachinformation. Die Kalkulation der Jahrestherapiekosten erfolgt unter der Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für die GKV. Die Informationen für die jeweiligen Packungsgrößen entstammen dem ABDA-Artikelstamm (Stand 15.07.2021).

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

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### *Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®)*

Basierend auf den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis für Ryeqo® 40 mg Relugolix, 1 mg E2 und 0,5 mg NETA als tägliche perorale Gabe [8].

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Abwartendes Vorgehen***

Patientenindividuell unterschiedlich

#### ***Symptomorientierte Behandlung***

##### *Chlormadinon*

Zur Behandlung unregelmäßiger Zyklen und Menstruationsbeschwerden (u.a. Hypermenorrhoe) wird eine Dosis von 2 mg bis 4 mg Chlormadinon benötigt [9].

Bei 130 Behandlungstagen ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 260 mg bis 520 mg (= 130 bis 260 Tabletten à 2 mg Chlormadinon).

##### *Levonorgestrel (Intrauterinpessar)*

Das intrauterine Wirkstofffreisetzungssystem Levosert® verfügt über eine Gesamtwirkstärke von 52 mg Levonorgestrel, wovon über 24 Stunden 20 µg Levonorgestrel freigesetzt werden [11]. Da die exakte Liegedauer von verschiedenen patientenindividuellen Faktoren abhängig ist, wird im Folgenden der Jahresverbrauch als patientenindividuell unterschiedlich angesehen.

##### *Ulipristalacetat*

Die Fachinformation von Ulipristalacetat gibt eine empfohlene Dosierung von 5 mg täglich für das Behandlungsintervall an [10]. Da die Behandlungsdauer mit Ulipristalacetat mit Unsicherheiten verbunden und von verschiedenen patientenindividuellen Faktoren abhängig ist, wird im Folgenden der Jahresverbrauch als patientenindividuell unterschiedlich angesehen.

### ***Invasive Behandlungsoptionen***

#### ***Invasive Behandlungsoptionen – Operative Maßnahmen***

Für die operativen Maßnahmen können keine konkrete Dosierungsangaben gemacht werden.

#### ***Invasive Behandlungsoptionen – GnRH-Agonisten***

##### *Goserelin*

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

Bei maximal 7 Behandlungen ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 25,2 mg (= 7 Implantate à 3,6 mg Goserelin).

### *Leuprorelin*

Basierend auf den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis für Leuprorelin 3,75 mg (Eine 2-Kammerspritze à 3,75 mg) [5].

Bei maximal 6 Behandlungen ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 22,5 mg (= 6 Kammerspritzen à 3,75 mg Leuprorelin).

### *Triptorelin*

Die Fachinformation von Triptorelin gibt eine empfohlene Dosierung von 3,75 mg (Eine Fertigspritze à 3,75 mg) vor [7].

Bei maximal 7 Behandlungen ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 26,25 mg (= 7 Fertigspritzen à 3,75 mg Triptorelin).

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

*Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Relugolix- Kombinationstherapie (Ryeqo <sup>®</sup> )	Ryeqo 28 St   40 mg Relugolix / 1 mg E2 / 0,5 mg NETA PZN: 17367897 AVP: 105,86 €	98,84 € [1,77 € <sup>a</sup> ); 5,25 € <sup>b</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Chlormadinon (Chlormadinon fem JENAPHARM <sup>®</sup> )	CHLORMADINON 2 mg fem Jenapharm Tabletten 100 St   2 mg PZN: 5700647 AVP: 35,21 €	32,10 € [1,77 € <sup>a</sup> ); 1,34 € <sup>b</sup> ]
Levonorgestrel (Intrauterinpressar) (bspw. Levosert <sup>®</sup> )	LEVOSERT 20 µg/24 h intraut.Wirkstofffreisetz.Sys. 1 St   52 mg PZN: 13423251 AVP: 128,20 €	111,60 € [1,77 € <sup>a</sup> ); 14,83 € <sup>b,c</sup> ]
Ulipristalacetat (Esmya <sup>®</sup> )	ESMYA 5 MG 28 St   5 mg PZN: 9633385 AVP: 199,56 €	187,35 € [1,77 € <sup>a</sup> ); 10,44 € <sup>b</sup> ]
Goserelin (Zoladex <sup>®</sup> -GYN)	ZOLADEX GYN 3,6 mg Implantat in einer Fertigspr. 1 St   3,6 mg PZN: 4575772 AVP: 204,51 €	192,03 € [1,77 € <sup>a</sup> ); 10,71 € <sup>b,d</sup> ]
	ZOLADEX GYN 3,6 mg Implantat in einer Fertigspr. 3 St   3,6 mg PZN: 7591079 AVP: 574,34 €	541,38 € [1,77 € <sup>a</sup> ); 31,19 € <sup>b,d</sup> ]
Leuprorelin (Enantone <sup>®</sup> -Gyn)	ENANTONE-Gyn Monats-Depot 3,75 mg 2- Kammerspr.RMS 3 St   3,75 mg PZN: 647374 AVP: 501,60 €	472,67 € [1,77 € <sup>a</sup> ); 27,16 € <sup>b</sup> ]
Triptorelin (DECAPEPTYL Gyn)	DECAPEPTYL Gyn 3,75 mg Plv.u.LM.z.H.e.Inj.-Susp. 1 St   3,75 mg PZN: 7375192 AVP: 224,43 €	195,65 € [1,77 € <sup>a</sup> ); 27,01 € <sup>b,c</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
E2: Estradiol; GnRH: <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i> ; NETA: Norethisteronacetat a) Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V b) Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V c) Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V d) Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Die Angaben in Tabelle 3-13 stellen die Apothekenverkaufspreise (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen dar. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden, sofern zutreffend, von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt. In den Apothekenverkaufspreisen der Lauer-Taxe, die für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen werden, sind auf Basis der Nutzenbewertung verhandelte Erstattungsbeträge nach § 130b SGB V, soweit zutreffend, miteingerechnet. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 15.07.2021 aus der Lauer-Taxe.

Zudem werden bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V abgezogen. Generikarabatte für Festbetragsarzneimittel gem. § 130a Abs. 3b SGB V werden nur dann abgezogen, wenn sie in der Lauer-Taxe aufgeführt sind. Für diese Darstellung werden nur im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-) importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten wird jeweils die Wirkstärken- und Packungsgrößenkombination herangezogen, die den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisiert.



### Invasive Behandlungsoptionen – Operative Maßnahmen

Für die Kosten der invasiven Behandlungsoptionen werden die relevanten Fallpauschalen aus dem Katalog des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) errechnet. Hierzu müssen in einem ersten Schritt die relevanten Fallpauschalen (sog. *Diagnosis Related Groups*; kurz DRG) identifiziert werden.

Im Kontext der Bewertung der ultraschallgesteuerten (USg) fokussierten Applikation hochintensiven Ultraschalls zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus aus dem Jahr 2017 stellt der G-BA die relevanten OPS-Codes der Hysterektomie, Myomektomie und Embolisierung von Uterusarterien unter Berücksichtigung verschiedener Quellen dar [14]. Konkret werden folgenden OPS-Codes für die jeweiligen Maßnahmen aufgeführt:

- Embolisation: 8-836.kh in Verbindung mit einem Zusatzkode aus 8-83b.1 ff. sowie ggf. Zusatzkode 8-83b.k
- Myomektomie: 5-681; auf der sechsten Stelle mit den Ziffern 90 bis 96 zu kodieren
- Hysterektomie: 5-683; auf der sechsten Stelle mit den Ziffern 0 bis 3 zu kodieren

Für das Gruppieren der in Frage kommenden DRG-Codes wurde die Onlineversion des DRG-Groupers der DRG-ResearchGroup benutzt, der die vom InEK zertifizierte Grouping Engine GetDRG nutzt. Weiterhin wurde für die vorliegende Gruppierung die ICD-10-GM-Klassifikation D25.0, D25.1, D25.2 sowie D25.9 zur Kodierung der Indikation Uterusmyom verwendet. Die resultierenden DRGs werden in Tabelle 3-14 aufgeführt.

Die resultierenden DRG-Entgelte richten sich im Folgenden nach der Bewertungsrelationen, die innerhalb der entsprechenden Grenzverweildauer anzuwenden ist. Ab- oder Zuschläge für Kurz- oder Langlieger werden nicht herangezogen. Zusätzlich zu den Erlösen der aG-DRG-Entgelte werden die Pflegeerlöse den entsprechenden Positionen zugerechnet. Die Pflegeerlöse des Pflegeerlöskatalogs werden tagesbezogen ermittelt. Analog zur Verwendung der aG-DRG werden im Folgenden Pflegeerlöse für die untere und obere Grenzverweildauer bestimmt und mit den Bewertungsrelation der Pflegeerlösbewertung verrechnet. Der verwendete Bundesbasisfallwert für 2021 liegt bei 3.747,98 € und der Pflegeentgeltwert gem. § 15 Abs. 2a KHEntgG bei 163,09 €.

Tabelle 3-14: Stationäre Kosten der invasiven Maßnahmen

DRG	Grenzverweildauer (in Tagen)	Bewertungsrelation		Erlös
		aDRG	Pflegeerlös (pro Tag)	
<b>Myomembolisation</b>				
N06Z Komplexe rekonstruktive	2 – 8	1,069	0,794	4.265,58 € – 5.042,54 €

DRG	Grenzverweildauer (in Tagen)	Bewertungsrelation		Erlös
		aDRG	Pflegeerlös (pro Tag)	
Eingriffe an den weiblichen Geschlechtsorganen oder bestimmte Embolisation an viszeralen und anderen abdominalen Gefäßen außer bei bösartiger Neubildung	Vergütung 2 Tage	4.006,59 € (1,069 × 3.747,98 €)	258,99 € (0,794 × 2 × 163,09 €)	4.265,58 €
	Vergütung 8 Tage	4.006,59 € (1,069 × 3.747,98 €)	1.035,95 € (0,794 × 8 × 163,09 €)	5.042,54 €
<i>Spanne Myomembolisation: 4.265,58 € – 5.042,54 €</i>				
<b>Myomektomie</b>				
N23Z Andere rekonstruktive Eingriffe an den weiblichen Geschlechtsorganen oder andere Myomenukleation	2 – 6	1,064	0,8948	4.279,72 € – 4.863,45 €
	Vergütung 2 Tage	3.987,85 € (1,064 × 3.747,98 €)	291,87 € (0,8948 × 2 × 163,09 €)	4.279,72 €
	Vergütung 6 Tage	3.987,85 € (1,064 × 3.747,98 €)	875,60 € (0,8948 × 6 × 163,09 €)	4.863,45 €
N25Z Andere Eingriffe an Uterus und Adnexen oder bestimmten Hernien außer bei bösartiger Neubildung, ohne komplexe Diagnose oder andere kleine Eingriffe an den weiblichen Geschlechtsorganen	2 – 5	0,735	0,9703	3.071,26 € – 3.546,00 €
	Vergütung 2 Tage	2.754,77 € (0,735 × 3.747,98 €)	316,49 € (0,9703 × 2 × 163,09 €)	3.071,26 €
	Vergütung 5 Tage	2.754,77 € (0,735 × 3.747,98 €)	791,23 € (0,9703 × 5 × 163,09 €)	3.546,00 €
<i>Spanne Myomektomie: 3.071,26 € – 4.863,45 €</i>				
<b>Hysterektomie</b>				
N21A Hysterektomie außer bei bösartiger Neubildung, ohne auß. schw. oder schw. CC, ohne komplexen Eingriff, ohne Beckenbodenplastik oder subtotale und andere Hysterektomie bei bösartiger Neubildung oder komplexe Myomenukleation, mit aufwendigem Eingriff	2 – 8	1,189	0,8098	4.720,49 € – 5.512,91 €
	Vergütung 2 Tage	4.456,35 € (1,189 × 3.747,98 €)	264,14 € (0,8098 × 2 × 163,09 €)	4.720,49 €
	Vergütung 8 Tage	4.456,35 € (1,189 × 3.747,98 €)	1.056,56 € (0,8098 × 8 × 163,09 €)	5.512,91 €
N07A Andere Eingriffe an Uterus und Adnexen oder bestimmten Hernien außer bei bösartiger Neubildung, mit komplexer Diagnose oder bestimmte Eingriffe am Uterus oder kleine rekonstruktive Eingriffe an den weiblichen Geschlechts-	2 – 6	0,862	0,8609	3.511,57 € – 4.073,19 €
	Vergütung 2 Tage	3.230,76 € (0,862 × 3.747,98 €)	280,81 € (0,8609 × 2 × 163,09 €)	3.511,57 €
	Vergütung 6 Tage	3.230,76 € (0,862 × 3.747,98 €)	842,43 € (0,8609 × 6 × 163,09 €)	4.073,19 €

DRG	Grenzverweildauer (in Tagen)	Bewertungsrelation		Erlös
		aDRG	Pflegerlös (pro Tag)	
organen, mit bestimmtem Eingriff				
N07B Andere Eingriffe an Uterus und Adnexen oder bestimmten Hernien außer bei bösartiger Neubildung, mit komplexer Diagnose oder bestimmte Eingriffe am Uterus oder kleine rekonstruktive Eingriffe an den weiblichen Geschlechtsorganen, ohne bestimmten Eingriff	2 – 7	0,665	0,7827	2.747,71 € – 3.385,96 €
	Vergütung 2 Tage	2.492,41 € (0,665 × 3.747,98 €)	255,30 € (0,7827 × 2 × 163,09 €)	2.747,71 €
	Vergütung 7 Tage	2.492,41 € (0,665 × 3.747,98 €)	893,55 € (0,7827 × 7 × 163,09 €)	3.385,96 €
<i>Spanne Hysterektomie: 2.747,71 € – 5.512,91 €</i>				

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

Tabelle 3-15: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Packungen	AM-Kosten pro Patientin pro Jahr <sup>a)</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo <sup>®</sup> )	Ryeqo 28 Stk.   40 mg Relugolix / 1 mg E2 / 0,5 mg NETA	98,84 €	13,04 Packungen <sup>a)</sup>	1.288,45 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Abwartendes Vorgehen</b>				
Abwartendes Vorgehen	Patientenindividuell unterschiedlich			
<b>Symptomorientierte Behandlung</b>				
Chlormadinon (Chlormadinon fem JENAPHARM <sup>®</sup> )	CHLORMADINON 2 mg fem Jenapharm Tabletten 100 Stk.   2 mg	32,10 €	1,3 Packungen	41,73 €
		32,10 €	2,6 Packungen	83,46 €
Spanne Chlormadinon: 41,73 € – 83,46 €				
Levonorgestrel (Intrauterinpessar)	LEVOSERT 20 µg / 24 h intraut. Wirkstofffreisetz.	111,60 €	Patientenindividuell unterschiedlich	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Packungen	AM-Kosten pro Patientin pro Jahr <sup>a)</sup>
(bspw. Levosert <sup>®</sup> )	Sys. 1 St   52 mg			
Ulipristalacetat (Esmya <sup>®</sup> )	ESMYA 5 MG 28 St   5 mg	187,35 €	Patientenindividuell unterschiedlich	
<b>Invasive Behandlungsoptionen</b>				
<i>Operative Maßnahmen</i>				
Myomembolisation	DRG: N06Z	4.265,58 € – 5.042,54 €	1	4.265,58 € – 5.042,54 €
	Spanne Embolisation 4.265,58 € - 5.042,54 €			
Myomektomie	DRG: N23Z	4.279,72 € – 4.863,45 €	1	4.279,72 € – 4.863,45 €
	DRG: N25Z	3.071,26 € – 3.546,00 €	1	3.071,26 € – 3.546,00 €
	Spanne Myomektomie 3.071,26 € - 4.863,45 €			
Hysterektomie	DRG: N21A	4.720,49 € – 5.512,91 €	1	4.720,49 € – 5.512,91 €
	DRG: N07A	3.511,57 € – 4.073,19 €	1	3.511,57 € – 4.073,19 €
	DRG: N07B	2.747,71 € – 3.385,96 €	1	2.747,71 € – 3.385,96 €
	Spanne Hysterektomie: 2.747,71 € - 5.512,91 €			
<i>GnRH-Agonisten <sup>b)</sup></i>				
Goserelin (Zoladex <sup>®</sup> -GYN)	ZOLADEX GYN 3,6 mg Implantat in einer Fertigspr. 3 St   3,6 mg	541,38 €	2	1.082,76 €
	ZOLADEX GYN 3,6 mg Implantat in einer Fertigspr. 1 St   3,6 mg	192,03 €	1	192,03 €
	Summe Goserelin 1.274,79 €			
Leuprorelin (Enantone <sup>®</sup> -Gyn)	ENANTONE-Gyn Monats-Depot 3,75 mg 2- Kammerspr.RMS 3 St   3,75 mg	472,67 €	2	945,34 €
Triptorelin (DECAPEPTYL Gyn)	DECAPEPTYL Gyn 3,75 mg Plv.u.LM.z.H.e.Inj.- Susp. 1 St   3,75 mg	195,65 €	7	1.369,55 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Packungen	AM-Kosten pro Patientin pro Jahr <sup>a)</sup>
GnRH: <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>				
a) Berechnung erfolgte mit der ungerundeten Packungszahl.				
b) Die Behandlung mit GnRH-Agonisten erfolgt vor der operativen Maßnahme und ist somit additiv mit den Kosten der operativen Maßnahmen zu verrechnen.				

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin pro Jahr
Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®)	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Entfällt		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Abwartendes Vorgehen</i>				
Abwartendes Vorgehen	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Patientenindividuell unterschiedlich		
<b>Symptomorientierte Behandlung</b>				
Chlormadinon (Chlormadinon fem JENAPHARM®)	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Entfällt		
Levonorgestrel (Intrauterinpressar) (bspw. Levosert®)		Applikation des Intrauterinpressar	1	Patientenindividuell unterschiedlich
Ulipristalacetat (Esmya®)		Leberfunktions-test	Patientenindividuell unterschiedlich	
<b>Invasive Behandlungsoption</b>				
<i>Operative Maßnahmen</i>				
Myomembolisation	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Entfällt		
Myomektomie		Entfällt		
Hysterektomie		Entfällt		
<i>GnRH-Agonisten <sup>a)</sup></i>				
Goserelin (Zoladex®-GYN)	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Entfällt		
Leuprorelin (Enantone®-Gyn)		Entfällt		
Triptorelin (DECAPEPTYL Gyn)		Entfällt		
GnRH: <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin pro Jahr
a) Die Behandlung mit GnRH-Agonisten erfolgt vor der operativen Maßnahme und ist somit additiv mit den Kosten der operativen Maßnahmen zu verrechnen.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Nachstehend werden die zusätzlichen GKV-Leistungen, die bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig werden näher ausgeführt. Entsprechend §4 Abs. 8 AM-NutzenV bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen dem zu bewertendem Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen.

Darüber hinaus sind gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation (beispielsweise Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolges oder des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen und ärztliche Honorarleistungen.

Unter der Berücksichtigung der vorab genannten Voraussetzungen ergeben sich folgende zusätzliche notwendige GKV-Leistungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Abwartendes Vorgehen***

Das abwartende Vorgehen erfolgt kontinuierlich im Rahmen des Arzt-Patientinnen-Kontaktes. Je nach Symptomatik der Patientin kommen u.a. Analgetika, Eisenpräparate, Tranexamsäure zur Akuttherapie in Frage. Die Art der Behandlung, der Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen und deren Dauer sowie die daraus entstehenden zusätzliche GKV-Leistungen richten sich nach dem individuellen Bedarf der Patientin.

#### ***Symptomorientierte Behandlung***

##### *Levonorgestrel (Intrauterinpessar)*

Das Einsetzen des Intrauterinpessars ist von Ärzten durchzuführen, die in der Insertion von Levonorgestrel-IUS (Intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystemen) erfahren sind und / oder ausreichend für eine Insertion geschult wurden [11].

Aufgrund der patientenindividuell unterschiedlichen Anzahl der Behandlungstage pro Patientin ergibt sich eine patientenindividuell unterschiedliche Anzahl zusätzlicher GKV-Leistungen.

#### *Ulipristalacetat*

Vor Beginn der Behandlung mit Ulipristalacetat muss ein Leberfunktionstest durchgeführt werden. Die Behandlung darf nicht durchgeführt werden, wenn die Transaminasen (Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST)) den oberen Normwert um mehr als das Zweifache überschreiten. Dies gilt isoliert oder in Kombination mit einem Bilirubinwert, der den oberen Normwert um mehr als das Zweifache überschreitet. Zusätzlich muss während der ersten beiden Behandlungsintervalle einmal monatlich ein Leberfunktionstest durchgeführt werden. Sollten weitere Behandlungsintervalle durchgeführt werden, so muss davor ein Leberfunktionstest durchgeführt werden [10].

Aufgrund der patientenindividuell unterschiedlichen Anzahl der Behandlungstage pro Patientin ergibt sich eine patientenindividuell unterschiedliche Anzahl zusätzlicher GKV-Leistungen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Applikation / Entfernen des Intrauterinpressars EBM 08330 Einlegen, Wechseln oder Entfernen eines Ringes oder Pessars, intrauterin oder vaginal, wegen einer Krankheit	6,90 €
Leberfunktionstest	0,75 €
EBM 32070 ALT-Test	0,25 €
EBM 32069 AST-Test	0,25 €
EBM 32058 Bilirubin	0,25 €

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für die Berechnung der ärztlichen Leistungen wurde der aktuelle EBM-Bewertungsmaßstab herangezogen (3. Quartal 2021) [15].



Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patientin)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patientin pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®)	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Entfällt	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Abwartendes Vorgehen</b>			
Abwartendes Vorgehen	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Patientenindividuell unterschiedlich	
<b>Symptomorientierte Behandlung</b>			
Chlormadinon (Chlormadinon fem JENAPHARM®)	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Entfällt	
Levonorgestrel (Intrauterinpeessar) (bspw. Levosert®)		Applikation des Intrauterinpeessars	Patientenindividuell unterschiedlich
Ulipristalacetat (Esmya®)		Leberfunktionstest	Patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patientin pro Jahr in Euro
<b>Invasive Behandlungsoptionen</b>			
<i>Operative Maßnahmen</i>			
Embolisation	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Entfällt	
Myomektomie		Entfällt	
Hysterektomie		Entfällt	
<b>GnRH-Agonisten <sup>a)</sup></b>			
Goserelin (Zoladex®-GYN)	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Entfällt	
Leuprorelin (Enantone®-Gyn)		Entfällt	
Triptorelin (DECAPEPTYL Gyn)		Entfällt	
GnRH: <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>			
a) Die Behandlung mit GnRH-Agonisten erfolgt vor der operativen Maßnahme und ist somit additiv mit den Kosten der operativen Maßnahmen zu verrechnen			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patientin)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patientin pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patientin pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patientin in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®)	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	1.288,45 €	-	-	1.288,45 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Abwartendes Vorgehen</b>					
Abwartendes Vorgehen	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	-	Patientenindividuell unterschiedlich
<b>Symptomorientierte Behandlung</b>					
Chlormadinon (Chlormadinon fem JENAPHARM®)	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	41,73 € - 83,46 €	-	-	41,73 € – 83,46 €
Levonorgestrel (Intrauterinpeessar) (bspw. Levosert®)		Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	-	Patientenindividuell unterschiedlich
Ulipristalacetat (Esmya®)		Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	-	Patientenindividuell unterschiedlich
<b>Invasive Behandlungsoptionen</b>					
<b>Operative Maßnahmen</b>					
Myomembolisation	Erwachsenen Frauen im	4.265,58 € - 5.042,54 €	-	-	4.265,58 € – 5.042,54 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patientin pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patientin pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patientin in Euro
Myomektomie	gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken	3.071,26 € - 4.863,45 €	-	-	3.071,26 € – 4.863,45 €
Hysterektomie	Symptomen von Uterusmyomen	2.274,05 € - 5.515,31 €	-	-	2.747,71 € – 5.512,91 €
<i>GnRH-Agonisten <sup>a)</sup></i>					
Goserelin (Zoladex®-GYN)	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken	1.274,79 €	-	-	1.274,79 €
Leuprorelin (Enantone®-Gyn)	Symptomen von Uterusmyomen	945,34 €	-	-	945,34 €
Triptorelin (DECAPEPTYL Gyn)		1.369,55 €	-	-	1.369,55 €
<i>Gesamtbetrachtung der invasive Behandlungsoptionen <sup>a)</sup></i>				<i>3.693,05 € – 6.882,46 €</i>	
GnRH: <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>					
a) Die Behandlung mit GnRH-Agonisten erfolgt vor der operativen Maßnahme und ist somit additiv mit den Kosten der operativen Maßnahmen zu verrechnen. In der Gesamtbetrachtung der invasiven Behandlungsoptionen wird aus diesem Grund eine Spanne aus der Summe des jeweils kostengünstigsten und teuersten Wertes der GnRH-Agonisten und der operativen Maßnahmen gebildet.					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) wird angewendet „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen“ [8].

Die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) stellt das bislang einzig in Deutschland zur Verfügung stehende Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung von Uterusmyomen dar, welches auch langfristig zur Therapie eingesetzt werden kann und dabei gleichzeitig ein günstiges Sicherheitsprofil aufweist, welches mit Placebo vergleichbar ist [16].

### **Kontraindikationen**

Zu den Kontraindikationen finden sich in der Fachinformation von Ryeqo<sup>®</sup> die folgenden Angaben [8]:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der SmPC genannten sonstigen Bestandteile
- Bestehende oder frühere venöse thromboembolische Erkrankung (z. B. tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie)
- Bestehende oder frühere arterielle thromboembolische kardiovaskuläre Erkrankung (z. B. Myokardinfarkt, apoplektischer Insult, ischämische Herzkrankheit)
- Bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombinmangel oder aktivierte Protein-C(APC)-Resistenz, einschließlich Faktor-V-Leiden (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC))
- Bekannte Osteoporose
- Kopfschmerzen mit fokalen neurologischen Symptomen oder Migräne mit Aura (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC)
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige Malignome (z. B. der Brust oder der Geschlechtsorgane)
- Bestehende oder vorausgegangene (benigne oder maligne) Lebertumoren (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC)
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, sofern sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- Schwangerschaft, vermutete Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der SmPC)
- Blutungen unbekannter Ursache im Genitalbereich
- Begleitende Anwendung hormoneller Kontrazeptiva

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

### **Therapieabbrüche**

Es liegen bisher noch keine Daten zu Therapieabbrüchen im Versorgungsalltag vor. In den pivotalen Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurde nur eine geringe Anzahl an Therapieabbrüchen beobachtet [16]. Basierend auf diesen Ergebnissen ist daher nicht von einem Einfluss möglicher Therapieabbrüche auf die Größe der Zielpopulation auszugehen.

### **Versorgungskontext und Präferenzen der Patientinnen**

Zwar zählen invasive Verfahren, insbesondere die Myomektomie und die Hysterektomie, noch immer zum Versorgungsstandard in der Behandlung von Uterusmyomen, diese sind jedoch mit vielen Risiken und Langzeitfolgen verbunden und jeweils nur für bestimmte Patientinnen, abhängig von den individuellen Präferenzen sowie der Lage und Anzahl der Myome, geeignet. Nicht zuletzt auch aufgrund der Verlagerung der reproduktiven Phase in das höhere Lebensalter präferieren Patientinnen zunehmend organerhaltende, nichtinvasive Therapieoptionen, daher ist ein weiterer Rückgang der Anzahl der invasiven Eingriffe hin zu den medikamentösen Therapieansätze zu erwarten [17]. Bereits in den letzten Jahren wurde, wie die Daten des statistischen Bundesamtes zeigen, ein Rückgang der durchgeführten Hysterektomien beobachtet [18]. Bisher stehen aber nur wenige medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung und die meisten von ihnen werden *off label* angewendet, mildern nur einzelne Symptome oder ihre langfristige Anwendung wird durch auftretende Nebenwirkungen eingeschränkt. Die Relugolix-Kombinationstherapie stellt eine wirksame Behandlungsoption für Patientinnen dar, die sich eine langfristige Verbesserung der Symptome wünschen und irreversible Eingriffe verzögern bzw. vermeiden wollen. Die Relugolix-Kombinationstherapie führt dabei zu einer deutlichen Milderung der Symptomatik (insbesondere der Leitsymptome Hypermenorrhoe und Uterusmyom-bedingte Schmerzen) und damit einhergehend zu einer deutlichen, anhaltenden Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen unter Behandlung [16]. Es ist daher davon auszugehen, dass insbesondere bei den invasiven Verfahren Rückgänge zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie zu verzeichnen sein werden. Gleichzeitig kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patientinnen, die Ulipristalacetat eingenommen haben oder Patientinnen, die derzeit Gestagene oder andere *off label* Therapien nutzen, zu einer Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie wechseln, da diese eine effektive, einfach anzuwendende, gut verträgliche und langfristige Therapieoption darstellt.

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

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

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus, zur Behandlungsdauer und zum Jahresdurchschnittsverbrauch der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen [5-11]. Die Angaben zur zVT stammen aus der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2020-B-330) [1].

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) ergeben sich aus der Zusammenführung der Informationen aus den vorherigen Abschnitten (Abschnitt 3.3.1 bis 3.3.4). Die Kalkulation der Jahrestherapiekosten erfolgt unter der Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für die GKV. Die Informationen für die jeweiligen Packungsgrößen entstammen dem ABDA-Artikelstamm (Stand 15.07.2021). Die Angaben zu den Kosten und den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten für die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo<sup>®</sup>) sowie den zweckmäßigen Vergleichstherapien sind der Lauer-Taxe sowie den gültigen Fassungen von § 130 SGB V und § 130a SGB V zum Stand 15.07.2021 entnommen.

Für die Kosten der invasiven Behandlungsoptionen wurden die relevanten Fallpauschalen aus dem Katalog des InEK unter Berücksichtigung der relevanten DRG herangezogen. Für die Berechnung der ärztlichen Leistungen wurde der aktuelle EBM-Bewertungsmaßstab (3. Quartal 2021) herangezogen [15].

Zur Ermittlung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen herangezogen [5-11].

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

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2020-B-330. [VERTRAULICH].
2. Neis KJ, Zubke W, Fehr M, Römer T, Tamussino K, Nothacker M (2016): Hysterektomie bei benignen Erkrankungen der Gebärmutter. Deutsches Ärzteblatt International; 113(14):242.
3. Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B (2017): Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. The Cochrane database of systematic reviews; (11):Cd000547.
4. Wöckel A, Scholz C, Hancke K, Janni W (2012): Uterine Leiomyome. Der Gynäkologe; 45(11):835-40.
5. Takeda GmbH (1999): Enantone<sup>®</sup>-Gyn Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel; Fachinformation. Stand: August 2018 [Zugriff: 06.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. AstraZeneca GmbH (1998): Zoladex<sup>®</sup>-GYN; Fachinformation. Stand: April 2015 [Zugriff: 25.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Ferring GmbH (1995): DECAPEPTYL Gyn 3,75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension; Fachinformation. Stand: März 2015 [Zugriff: 25.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Gedeon Richter Plc. (2021): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2021. [Zugriff: 27.07.2021]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152087/anx\\_152087\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152087/anx_152087_de.pdf).
9. Jenapharm GmbH & Co. KG (2003): Chlormadinon 2 mg fem; Fachinformation. Stand: August 2020 [Zugriff: 29.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Gedeon Richter Plc. (2012): Esmya<sup>®</sup> 5 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 29.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Gedeon Richter Plc. (2015): Levosert 20 Mikrogramm/24 Stunden intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem; Fachinformation. Stand: September 2020 [Zugriff: 25.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Marino JL, Eskenazi B, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Gavoni N, et al. (2004): Uterine leiomyoma and menstrual cycle characteristics in a population-based cohort study. Human reproduction (Oxford, England); 19(10):2350-5.
13. Römer T, Doubek K, Foth D, Hadji P, Neulen J, Prömpeler H, et al. (2017): Symptomatischer Uterus myomatosus–zielgerichtete medikamentöse Therapie. Frauenarzt; 58(6):497-503.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von



- Leiomyomen des Uterus. [Zugriff: 29.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4258/2017-03-16\\_137h\\_BVh-16-002\\_USgHIFU-Leiomyomen-Uterus\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4258/2017-03-16_137h_BVh-16-002_USgHIFU-Leiomyomen-Uterus_TrG.pdf).
15. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2021): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2021. [Zugriff: 13.07.2021]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_3.\\_Quartal\\_2021.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2021.pdf).
  16. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, 3rd, Venturella R, Villarreal C, Critchley HOD, et al. (2021): Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. *The New England journal of medicine*; 384(7):630-42.
  17. Wallwiener M (2019): Medikamentöse konservative Therapie des Uterus myomatosus. *Der Gynäkologe*; 52(4):280-7.
  18. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2021): Operationen und Prozeduren an vollstationären Patienten: 2016 bis 2019. [Zugriff: 08.06.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=23141-0102&bypass=true&levelindex=1&levelid=1620058064956#abreadcrumb>.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

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

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

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

Es bestehen laut Fachinformation keine speziellen Anforderungen an die Diagnostik.

#### **Anwendungsgebiet**

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

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

##### ***Dosierung***

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

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

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

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

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

Uterusmyome mit Beginn der Menopause bekanntlich zurückbilden. Nach 1 Jahr Behandlung wird ein DXA-Scan empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

### ***Empfängnisverhütende Eigenschaften***

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

Nach Behandlungsbeginn sollten für mindestens 1 Monat nicht hormonelle Methoden zur Empfängnisverhütung angewendet werden.

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

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

### ***Ausgelassene Dosen***

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

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

### ***Besondere Patientengruppen***

#### ***Ältere Patientinnen***

Es gibt im Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Ryeqo bei älteren Patientinnen.

#### ***Eingeschränkte Nierenfunktion***

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

#### ***Eingeschränkte Leberfunktion***

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

### *Kinder und Jugendliche*

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

### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

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

### **Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der SmPC genannten sonstigen Bestandteile
- Bestehende oder frühere venöse thromboembolische Erkrankung (z. B. tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie)
- Bestehende oder frühere arterielle thromboembolische kardiovaskuläre Erkrankung (z. B. Myokardinfarkt, apoplektischer Insult, ischämische Herzkrankheit)
- Bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombinmangel oder aktivierte Protein-C(APC)-Resistenz, einschließlich Faktor-V-Leiden (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC))
- Bekannte Osteoporose
- Kopfschmerzen mit fokalen neurologischen Symptomen oder Migräne mit Aura (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC)
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige Malignome (z. B. der Brust oder der Geschlechtsorgane)
- Bestehende oder vorausgegangene (benigne oder maligne) Lebertumoren (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC)
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, sofern sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- Schwangerschaft, vermutete Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der SmPC)
- Blutungen unbekannter Ursache im Genitalbereich
- Begleitende Anwendung hormoneller Kontrazeptiva

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

Ryeqo darf nur nach sorgfältiger diagnostischer Abklärung verordnet werden.

### ***Ärztliche Untersuchung/Beratung***

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

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

### ***Risiko für thromboembolische Erkrankungen***

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

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

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

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

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Frauen, die estrogen- und gestagenhaltige Präparate anwenden, kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle 3-20 unten).

Tabelle 3-20: Risikofaktoren für VTE

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

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

#### *Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)*

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

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose können folgende Symptome auftreten:

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

Bei einer Lungenembolie können folgende Symptome auftreten:

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

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

#### *Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)*

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

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen bei Frauen, die estrogen- und gestagenhaltige Präparate anwenden, kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle 3-21 unten).

Tabelle 3-21: Risikofaktoren für ATE

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

#### *Symptome einer ATE*

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

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

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

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

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke hin.

Bei einem Myokardinfarkt können folgende Symptome auftreten:

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

#### *Risiko von Knochenschwund*

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

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

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

#### *Lebertumoren oder Lebererkrankung*

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



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

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

#### *Veränderungen im Menstruationsmuster*

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

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

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

#### *Empfängnisverhütende Eigenschaften von Ryeqo*

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

#### *Herabgesetzte Erkennbarkeit einer Schwangerschaft*

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

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

### *Prolaps oder Ausstoßung eines Uterusmyoms*

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

### *Depression*

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

### *Hypertonie*

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

### *Erkrankung der Gallenblase*

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

### *Labortests*

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

### *Lactose*

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

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

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

### ***Mögliche Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Bestandteile von Ryeqo***

#### Relugolix

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

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

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

Die begleitende Anwendung von Ryeqo mit starken CYP3A4- und/oder P-gp-Induktoren wird nicht empfohlen. In einer klinischen Interaktionsstudie mit Rifampicin, einem starken CYP3A4- und P-gp-Induktor, waren  $C_{max}$  und AUC von Relugolix um 23 % bzw. 55 % reduziert. Arzneimittel, die eine starke CYP3A4- und/oder P-gp-Induktion bewirken, wie Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Topiramat, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Oxcarbazepin, Felbamat), Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Griseofulvin); Johanniskraut (*Hypericum perforatum*); Bosentan und HIV- oder HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir, Boceprevir, Telaprevir) und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Efavirenz), können die Plasmakonzentrationen von Relugolix verringern und zu einer Abnahme der therapeutischen Wirkung führen.

### *CYP3A4-Inhibitoren*

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

### *Estradiol und Norethisteronacetat*

#### *CYP3A4 Inhibitoren:*

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

#### *CYP-Enzyminduktoren:*

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

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

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

#### *Relugolix*

Relugolix ist ein schwacher Induktor von CYP3A4. Nach begleitender Anwendung mit einer täglichen Dosis Relugolix von 40 mg waren AUC und C<sub>max</sub> von Midazolam, einem empfindlichen CYP3A4-Substrat, um 18 % bzw. 26 % vermindert. Basierend auf der klinischen Studie mit Midazolam werden jedoch keine klinisch relevanten Auswirkungen von Relugolix auf andere CYP3A4-Substrate erwartet.

Relugolix ist ein Inhibitor des brustkrebsresistenten Proteins (BCRP) *in vitro*, daher wurde eine Interaktionsstudie mit Rosuvastatin, einem BCRP- und organisch-anionentransportierenden Polypeptid-1B1(OATP1B1)-Substrat, durchgeführt. Nach begleitender Verabreichung mit einer täglichen 40-mg-Dosis Relugolix waren AUC und C<sub>max</sub> von Rosuvastatin um 13 % bzw.

23 % vermindert. Die Effekte werden nicht als klinisch relevant angesehen, und daher wird keine Dosisanpassung von Rosuvastatin bei begleitender Anwendung empfohlen. Die klinischen Auswirkungen von Ryeqo auf andere BCRP-Substrate wurden nicht untersucht, und die Relevanz für andere BCRP-Substrate ist unbekannt.

Relugolix kann in der 40-mg-Dosis eine Sättigung des intestinalen P-gp hervorrufen, da Relugolix in der Dosisspanne von 10 – 120 mg eine über-dosisproportionale Pharmakokinetik aufweist, wodurch es zu einer verringerten Resorption begleitend angewandeter Arzneimittel, die P-gp-sensitive Substrate sind, kommen könnte. Es wurden keine klinischen Studien zu Wechselwirkungen mit P-gp-Substraten, wie Dabigatranetexilat oder Fexofenadin durchgeführt. Die begleitende Anwendung von sensitiven P-gp-Substraten wird daher nicht empfohlen.

#### *Estradiol und Norethisteronacetat*

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

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

#### *Frauen im gebärfähigen Alter*

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

Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass nach dem Absetzen der Behandlung die Ovulation rasch wieder auftritt. Vor dem Absetzen der Behandlung muss daher ein Gespräch mit der Patientin über eine geeignete Verhütungsmethode stattfinden; darüber hinaus muss unmittelbar nach dem Absetzen der Behandlung mit der Anwendung einer anderen Verhütungsmethode begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

#### *Schwangerschaft*

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

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

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

### *Stillzeit*

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

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

### *Fertilität*

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

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

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

## **Nebenwirkungen**

### *Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

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

### *Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen*

Die in Tabelle 3-22 aufgelisteten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse klassifiziert. Die Nebenwirkungen sind innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen nach absteigendem Schweregrad dargestellt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1 / 10$ ), häufig ( $\geq 1 / 100$ ,  $< 1 / 10$ ), gelegentlich ( $\geq 1 / 1\,000$ ,  $< 1 / 100$ ), selten ( $\geq 1 / 10\,000$ ,  $< 1 / 1\,000$ ), sehr selten ( $< 1 / 10\,000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-22: Nebenwirkungen

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

*Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen*

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

**Überdosierung**

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

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

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

Es wurden keine schwerwiegenden Krankheitssymptome nach akuter Einnahme hoher Dosen estrogenhaltiger Präparate bei Kleinkindern gemeldet. Eine Überdosierung von Estradiol und

Norethisteronacetat kann Übelkeit und Erbrechen hervorrufen und bei Frauen zu einer Abbruchblutung führen.

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

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

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Es liegt kein Annex IV vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans*



beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Tabelle 3-23 stellt die im EPAR aufgeführte Auflistung der Sicherheitsbedenken aus Abschnitt 2.7 „Risk Management Plan“ dar [2].

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Verlust der Knochendichte Embryofetale Toxizität
Fehlende Informationen	Langzeitanwendung über mehr als 12 Monate hinweg

In Tabelle 3-24 sind die Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die dem Abschnitt 2.7 „Risk Management Plan“ des EPAR entnommen wurden, aufgeführt [2].

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Studie Status	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitstermine
<b>Kategorie 1:</b> Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind:				
Keine.				
<b>Kategorie 2:</b> Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, bei denen es sich um besondere Verpflichtungen im Rahmen einer bedingten Genehmigung für das Inverkehrbringen oder einer Genehmigung für das Inverkehrbringen unter außergewöhnlichen Umständen handelt:				
Keine.				
<b>Kategorie 3:</b> Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten (durch die zuständige Behörde):				
MVT-601-035: „An international Phase III double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal study of relugolix co-administered with E2+NETA in women with heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids“ Laufend.	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Langzeitanwendung von Ryeqo®	Verlust der Knochendichte  Langzeitanwendung für mehr als 12 Monate	Finaler Studienbericht	Q4 / 2021

In Tabelle 3-25 sind die Maßnahmen zur Risikominimierung, die in Abschnitt 2.7 „*Risk Management Plan*“ des EPAR aufgeführt sind, dargestellt [2].

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Verlust der Knochendichte	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC, Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1</li> <li>• Patienteninformation, Abschnitt 2</li> <li>• Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</li> </ul> <p><b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine</p>
Embryofetale Toxizität	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC, Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, 4.6 und 5.3</li> <li>• Patienteninformation, Abschnitte 2 und 4</li> <li>• In Abschnitt 4.3 der SmPC findet sich der Hinweis, dass Ryeqo während der Schwangerschaft kontraindiziert.</li> <li>• In Abschnitt 4.6 der SmPC findet sich der Hinweis, dass die Behandlung bei Eintritt einer Schwangerschaft abgebrochen werden muss.</li> <li>• Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</li> </ul> <p><b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine</p>
Langzeitanwendung über mehr als 12 Monate hinweg	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</li> </ul> <p><b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine</p>

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Gedeon Richter Plc. (2021): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2021. [Zugriff: 27.07.2021]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152087/anx\\_152087\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152087/anx_152087_de.pdf).
2. European Medicines Agency (EMA) (2021): Assessment report – Ryeqo. Stand: 20.05.2021 [Zugriff: 17.08.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ryeqo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ryeqo-epar-public-assessment-report_en.pdf).

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-26 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	DXA-Scan	„Bei Patientinnen mit Risikofaktoren für Osteoporose oder Knochenschwund wird vor dem Beginn der Behandlung mit Ryeqo eine Dual X Ray Absorptiometry (DXA) empfohlen“ (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC, Seite 2 [1])  „Nach 1 Jahr Behandlung wird ein DXA-Scan empfohlen“ (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC, Seite 3 [1])	Nein
2	Schwangerschaftstest	„Vor dem Beginn der Behandlung mit Ryeqo muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden“ (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC, Seite 2 [1])	Ja
3	Anamnese	„Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Ryeqo muss eine vollständige Anamnese (einschließlich Familienanamnese) erhoben werden.“	Nein

		Der Blutdruck muss gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Während der Behandlung müssen regelmäßige Kontrolluntersuchungen gemäß der klinischen Standardpraxis erfolgen.“ (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC, Seite 4 [1]).	
--	--	---	--

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Der Stand der hier verwendete Fachinformation ist Juli 2021 [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-26 bei.*

Nicht zutreffend.

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

2021 / 3. Quartal

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

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

Nicht zutreffend.

**3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. Gedeon Richter Plc. (2021): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2021. [Zugriff: 27.07.2021]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152087/anx\\_152087\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152087/anx_152087_de.pdf).