

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Linzagolix (Yselty[®])

Theramex Ireland Limited

Modul 4 A

Mäßige bis starke Symptome von Uterusmyomen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 05.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik	37
4.2.1 Fragestellung	37
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	40
4.2.3 Informationsbeschaffung	47
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	47
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	47
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	50
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	52
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	53
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	53
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	55
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	55
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	55
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	56
4.2.5.2.2 Analysezeitpunkte	61
4.2.5.2.3 Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der erhobenen Endpunkte	62
4.2.5.2.4 Analysepopulationen.....	85
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	87
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	89
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	90
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	91
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	94
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	94
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	98
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	100
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	101
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	103

4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	126
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	127
4.3.1.3.1	Morbidität – RCT	129
4.3.1.3.1.1	Reduktion schwerer menstrueller Blutungen	133
4.3.1.3.1.2	Amenorrhoe – RCT	159
4.3.1.3.1.3	Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen – RCT	168
4.3.1.3.1.4	Schmerz – RCT	177
4.3.1.3.1.5	PGI-I – RCT	188
4.3.1.3.1.6	UFS-QoL Symptom Severity Score – RCT	199
4.3.1.3.1.7	EQ-5D VAS – RCT.....	212
4.3.1.3.1.8	Reduktion des Myom- und Uterusvolumens – RCT.....	223
4.3.1.3.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	233
4.3.1.3.2.1	UFS-QoL Gesamtscore – RCT.....	233
4.3.1.3.3	Sicherheit und Verträglichkeit– RCT.....	248
4.3.1.3.3.1	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	248
4.3.1.3.3.2	Reduktion der Knochenmineraldichte – RCT	289
4.3.1.3.4	Subgruppenanalysen – RCT.....	316
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	318
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	319
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	319
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	319
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	319
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	322
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	326
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	328
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	329
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	333
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	334
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	334
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	336
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	336
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	336
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	337
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	337
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	338
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	338
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	339
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	339
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	340
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	340
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	340
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	341

4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	341
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	342
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	342
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	342
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	342
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	345
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	356
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	357
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	357
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	357
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	357
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	357
4.6	Referenzliste.....	359
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		367
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		377
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		382
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		392
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		457
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		511

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung von Linzagolix	20
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien mit Linzagolix für die Durchführung eines indirekten Vergleichs	22
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT für die Durchführung eines indirekten Vergleichs	23
Tabelle 4-4: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 einschließlich Ableitung des medizinischen Nutzens	31
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte für Linzagolix gegenüber Relugolix/E2/NETA.....	36
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung von Linzagolix	40
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien mit Linzagolix für die Durchführung eines indirekten Vergleichs	42
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT für die Durchführung eines indirekten Vergleichs	44
Tabelle 4-9: Kurzübersicht der eingeschlossenen Studien.....	56
Tabelle 4-10: Patientencharakteristika der zu bewertenden Studie PRIMROSE 1	57
Tabelle 4-11: Patientencharakteristika der zu bewertenden Studie PRIMROSE 2	59
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-13: Zusammensetzung des UFS-QoL Gesamtscore	80
Tabelle 4-14: Anzahl der Patientinnen der im Dossier berichteten Analyse-Populationen der Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2.....	87
Tabelle 4-15: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-16: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-17: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-18: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <i>Reduktion schwerer menstrueller Blutungen</i>	133
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Reduktion schwerer menstrueller Blutungen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-27: Ergebnisse für <i>Anteil der Patientinnen mit Reduktion schwerer menstrueller Blutungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <i>Zeit bis zur Reduktion schwerer menstrueller Blutungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <i>Tatsächlicher MBL</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-30: Ergebnisse für <i>Anzahl der Blutungstage für jedes 28-Tage-Intervall</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-31: Ergebnisse für <i>Anzahl der Blutungstage für das letzte 28-Tage-Intervall</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-32: Operationalisierung von <i>Amenorrhoe</i>	159
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Amenorrhoe</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-34: Ergebnisse für <i>Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-35: Ergebnisse für <i>Zeit bis zur Amenorrhoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-36: Operationalisierung von <i>Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen</i>	168
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Tabelle 4-38: Ergebnisse für <i>Veränderung der Hämoglobinkonzentration anämischer Patientinnen im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	170
Tabelle 4-39: Ergebnisse für <i>Änderung der Hämoglobinkonzentration anämischer Patientinnen nach Kategorie (≥ 12 g/dl, ≥ 10 bis < 12 g/dl oder < 10 g/dl)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	174
Tabelle 4-40: Operationalisierung von <i>Schmerz</i>	177
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Schmerz</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>Pain NRS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-43: Ergebnisse für <i>Anteil der Patientinnen mit einer Pain NRS Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-44: Ergebnisse für <i>Veränderung der Schmerzen im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-45: Operationalisierung von <i>PGI-I</i>	188
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>PGI-I</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-47: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>PGI-I</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-48: Ergebnisse für <i>Anteil der Patientinnen mit einem PGI-I von 1 oder 2 Punkten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-49: Ergebnisse für <i>Ausmaß der Veränderung gemäß PGI-I</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-50: Operationalisierung von <i>UFS-QoL Symptom Severity Score</i>	199
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>UFS-QoL Symptom Severity Score</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	200
Tabelle 4-52: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>UFS-QoL</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202
Tabelle 4-53: Ergebnisse für <i>Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung im UFS-QoL Symptom Severity Score um mindestens 15 % der Skalenspannweite</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-54: Ergebnisse für <i>Veränderung im UFS-QoL Symptom Severity Score im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-55: Operationalisierung von <i>EQ-5D VAS</i>	212
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EQ-5D VAS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	213
Tabelle 4-57: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	214
Tabelle 4-58: Ergebnisse für <i>Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung EQ-5D VAS um mindestens 15 % der Skalenspannweite</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Tabelle 4-59: Ergebnisse für <i>Veränderung im EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	217
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <i>Reduktion des Myom- und Uterusvolumens</i>	223
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Reduktion des Myom- und Uterusvolumens</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	224
Tabelle 4-62: Ergebnisse für <i>Reduktion des Myomvolumens</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	226

Tabelle 4-63: Ergebnisse für <i>Reduktion des Uterusvolumens</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <i>UFS-QoL Gesamtscore</i>	233
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>UFS-QoL Gesamtscore</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	236
Tabelle 4-66: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>UFS-QoL</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	238
Tabelle 4-67: Ergebnisse für <i>Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung im UFS-QoL Gesamtscore um mindestens 15 % der Skalenspannweite</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	239
Tabelle 4-68: Ergebnisse für <i>Veränderung im UFS-QoL Gesamtscore im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	242
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <i>Unerwünschte Ereignisse</i>	248
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	250
Tabelle 4-71: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	251
Tabelle 4-72: Ergebnisse für <i>Jegliche UE nach MedDRA SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259
Tabelle 4-73: Ergebnisse für <i>UE, die zum Therapieabbruch führen nach MedRA SOC und PT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	275
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <i>Reduktion der Knochenmineraldichte</i>	289
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Reduktion der Knochenmineraldichte</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	290
Tabelle 4-76: Ergebnisse für <i>Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	291
Tabelle 4-77: Ergebnisse für <i>Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	303
Tabelle 4-78 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	317
Tabelle 4-79: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	317
Tabelle 4-80: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche	319
Tabelle 4-81: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche	321
Tabelle 4-82: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche	326
Tabelle 4-83: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche	328
Tabelle 4-84: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche.....	329

Tabelle 4-85: Studienpool – Studien, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche.....	330
Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	334
Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	334
Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	335
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	335
Tabelle 4-90: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	335
Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	337
Tabelle 4-92: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	338
Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	338
Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	339
Tabelle 4-95: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	341
Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	341
Tabelle 4-97: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 einschließlich Ableitung des medizinischen Nutzens	347
Tabelle 4-98: Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte für Linzagolix gegenüber Relugolix/E2/NETA.....	356
Tabelle 4-99: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	357
Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PRIMROSE 1	458
Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PRIMROSE 2.....	483
Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PRIMROSE 1	512
Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PRIMROSE 2.....	532

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie PRIMROSE 1	121
Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie PRIMROSE 2	122
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurven für <i>Zeit bis zur Reduktion schwerer menstrueller Blutungen</i> zu Woche 24 (FAS), Studie PRIMROSE 1	142
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurven für <i>Zeit bis zur Reduktion schwerer menstrueller Blutungen</i> zu Woche 24 (FAS), Studie PRIMROSE 2	142
Abbildung 4-6: Verlaufswerte für <i>Tatsächlicher MBL</i> zu Woche 24 (FAS), Studie PRIMROSE 1	146
Abbildung 4-7: Verlaufswerte für <i>Tatsächlicher MBL</i> zu Woche 24 (FAS), Studie PRIMROSE 2	147
Abbildung 4-8: Verlaufswerte für <i>Anzahl der Blutungstage für das letzte 28-Tage-Intervall</i> zu Woche 24 (FAS), Studie PRIMROSE 1	156
Abbildung 4-9: Verlaufswerte für <i>Anzahl der Blutungstage für das letzte 28-Tage-Intervall</i> zu Woche 24 (FAS), Studie PRIMROSE 2	157
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurven für <i>Zeit bis zur Amenorrhoe</i> nach 24 Wochen (FAS), Studie PRIMROSE 1	166
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurven für <i>Zeit bis zur Amenorrhoe</i> nach 24 Wochen (FAS), Studie PRIMROSE 2	166
Abbildung 4-12: Verlaufswerte für <i>Veränderung der Hämoglobinkonzentration anämischer Patientinnen im Vergleich zum Ausgangswert</i> nach 24 Wochen (FAS), Studie PRIMROSE 1	173
Abbildung 4-13: Verlaufswerte für <i>Veränderung der Hämoglobinkonzentration anämischer Patientinnen im Vergleich zum Ausgangswert</i> nach 24 Wochen (FAS), Studie PRIMROSE 2	173
Abbildung 4-14: Verlaufswerte für <i>Veränderung der Schmerzen im Vergleich zum Ausgangswert</i> nach 24 Wochen (FAS), Studie PRIMROSE 1	185
Abbildung 4-15: Verlaufswerte für <i>Veränderung der Schmerzen im Vergleich zum Ausgangswert</i> nach 24 Wochen (FAS), Studie PRIMROSE 2	186
Abbildung 4-16: Verlaufswerte für <i>Veränderung im UFS-QoL Symptom Severity Score im Vergleich zum Ausgangswert</i> nach 24 Wochen (FAS), Studie PRIMROSE 1	209
Abbildung 4-17: Verlaufswerte für <i>Veränderung im UFS-QoL Symptom Severity Score im Vergleich zum Ausgangswert</i> nach 24 Wochen (FAS), Studie PRIMROSE 2	210
Abbildung 4-18: Verlaufswerte für <i>Veränderung der EQ-5D-VAS im Vergleich zum Ausgangswert</i> nach 24 Wochen (FAS), Studie PRIMROSE 1	220
Abbildung 4-19: Verlaufswerte für <i>Veränderung der EQ-5D-VAS im Vergleich zum Ausgangswert</i> nach 24 Wochen (FAS), Studie PRIMROSE 2	221

Abbildung 4-20: Verlaufswerte für <i>Veränderung im UFS-QoL Gesamtscore im Vergleich zum Ausgangswert</i> nach 24 Wochen (FAS), Studie PRIMROSE 1	245
Abbildung 4-21: Verlaufswerte für <i>Veränderung im UFS-QoL Gesamtscore im Vergleich zum Ausgangswert</i> nach 24 Wochen (FAS), Studie PRIMROSE 2.....	246
Abbildung 4-22: Verlaufswerte für <i>Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert - Hüfte gesamt</i> nach 24 Wochen (SAF), Studie PRIMROSE 1	297
Abbildung 4-23: Verlaufswerte für <i>Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert - Hüfte gesamt</i> nach 24 Wochen (SAF), Studie PRIMROSE 2	298
Abbildung 4-24: Verlaufswerte für <i>Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert - Oberschenkelhals</i> nach 24 Wochen (SAF), Studie PRIMROSE 1.....	299
Abbildung 4-25: Verlaufswerte für <i>Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert - Oberschenkelhals</i> nach 24 Wochen (SAF), Studie PRIMROSE 2.....	300
Abbildung 4-26: Verlaufswerte für <i>Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert - Lendenwirbelsäule</i> nach 24 Wochen (SAF), Studie PRIMROSE 1.....	301
Abbildung 4-27: Verlaufswerte für <i>Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert - Lendenwirbelsäule</i> nach 24 Wochen (SAF), Studie PRIMROSE 2.....	302
Abbildung 4-28: Verlaufswerte für <i>Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert – Hüfte gesamt</i> nach 24 Wochen (SAF), Studie PRIMROSE 1	309
Abbildung 4-29: Verlaufswerte für <i>Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert – Hüfte gesamt</i> nach 24 Wochen (SAF), Studie PRIMROSE 2.....	310
Abbildung 4-30: Verlaufswerte für <i>Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert – Oberschenkelhals</i> nach 24 Wochen (SAF), Studie PRIMROSE 1	311
Abbildung 4-31: Verlaufswerte für <i>Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert – Oberschenkelhals</i> nach 24 Wochen (SAF), Studie PRIMROSE 2.....	312
Abbildung 4-32: Verlaufswerte für <i>Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert – Lendenwirbelsäule</i> nach 24 Wochen (SAF), Studie PRIMROSE 1	313
Abbildung 4-33: Verlaufswerte für <i>Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert – Lendenwirbelsäule</i> nach 24 Wochen (SAF), Studie PRIMROSE 2.....	314
Abbildung 4-34: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Linzagolix für indirekte Vergleiche.....	322
Abbildung 4-35: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche	324
Abbildung 4-36: Flow-Chart der Studie PRIMROSE 1 zu Woche 24	480
Abbildung 4-37: Flow-Chart der Studie PRIMROSE 1 zu Woche 52	481
Abbildung 4-38: Flow-Chart der Studie PRIMROSE 1 zu Woche 76	482

Abbildung 4-39: Flow-Chart der Studie PRIMROSE 2 zu Woche 24 508

Abbildung 4-40: Flow-Chart der Studie PRIMROSE 2 zu Woche 52 509

Abbildung 4-41: Flow-Chart der Studie PRIMROSE 2 zu Woche 76 510

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABT	Add-back-Therapie
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (<i>Adverse event of special interest</i>)
AH	alkalische Hämatin Methode
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (<i>analysis of covariance</i>)
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMD	Knochenmineraldichte (<i>Bone mineral density</i>)
BMI	<i>Body Mass Index</i>
cm	Zentimeter
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (<i>Coronavirus-Disease-2019</i>)
CRF	<i>Case Report Forms</i>
CSR	Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP	Cytochrom P
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter

Abkürzung	Bedeutung
DVO	Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen osteologischen Gesellschaften e. V.
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (<i>Dual Energy X-ray Absorptiometry</i>)
E2	Estradiol
eCRF	<i>electronic Case Report Forms</i>
eDiary	elektronisches Tagebuch (<i>electronic diary</i>)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EQ-5D VAS	EuroQol-5 Dimensionen Visuelle Analog Skala
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimensionen-5 Level
etc.	et cetera
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FIGO	<i>International Federation of Gynaecology and Obstetrics</i>
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	gute klinische Praxis (<i>Good Clinical Practice</i>)
ggf.	gegebenenfalls
GGT	Gamma-Glutamyl-Transpeptidase
GnRH	Gonadotropin-freisetzendes Hormon (<i>Gonadotropin-Releasing-Hormone</i>)
Hb	Hämoglobin
HIFU	hochintensiver fokussierter Ultraschall (<i>high-intensity focused ultrasound</i>)

Abkürzung	Bedeutung
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQL	gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>Health related quality of life</i>)
ID	Identifikation
IMP	Studienmedikation (<i>Investigational Medicinal Product</i>)
INR	<i>International Normalised Ratio</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention To Treat</i>
IU	internationale Einheit (<i>International Unit</i>)
IUP	In-situ-Kupfer-Intrauterinpessar
IWRS	<i>Interactive Web Response System</i>
k.A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LEEP	elektrochirurgische Schlingenentfernung (<i>Loop Electrical Excision Procedure</i>)
Linza	Linzagolix
LSMD	<i>Least Squares Mean Difference</i>
m	Meter
MA	Massachusetts
Max	Maximum
MBL	menstrueller Blutverlust (<i>Menstrual Blood Loss</i>)

Abkürzung	Bedeutung
MD	Mittelwertdifferenz (<i>Mean Difference</i>)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mg	Milligramm
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
Min	Minimum
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Torr/Millimeter-Quecksilbersäule
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeated Measurements</i>
MRgFUS	Magnetresonanztomographie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie (<i>Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound</i>)
ms	Millisekunde
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
n	Anzahl der Patientinnen
N	Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation
n.b.	nicht berechenbar
n.d.	nicht durchgeführt
n.v.	nicht verfügbar
n.z.	nicht zutreffend
NETA	Norethisteronacetat
Nr.	Nummer
NRS	numerische Bewertungsskala (<i>Numerical Rating Scale</i>)

Abkürzung	Bedeutung
OAT	Organo-Anion-Transporter
OC	orale Kontrazeption (<i>Oral Contraception</i>)
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAP	Papanicolaou-Abstrich
PD	Pharmakodynamik
pg	Picogramm
PGI-I	<i>Patient Global Impression of Improvement</i>
PK	Pharmakokinetik
PP	<i>Per Protocol</i>
PT	bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)
P4	Progesteron
QC	Qualitätskontrolle (<i>Quality Control</i>)
QTcF	QT Fridericia-Korrekturformel frequenzkorrigierte QT-Zeit
Q1	1. Quartil
Q3	3. Quartil
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
s.o.	siehe oben
SAF	<i>Safety-Analysis-Set</i>
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Standardfehler (<i>Standard Error</i>)

Abkürzung	Bedeutung
SERM	Selektiver Estrogenrezeptormodulator
SGB	Sozialgesetzbuch
SLE	systemischer Lupus erythematoses
SMQs	standardisierte MedDRA Datenabfrage (<i>Standardised MedDRA Queries</i>)
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)
SPRM	Selektive Progesteronrezeptormodulatoren
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Unerwünschtes Ereignis, das unter Behandlung auftrat (<i>Treatment emergent adverse event</i>)
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UFS-QoL	<i>Uterine Fibroid Quality of Life</i>
ULN	oberer Grenzwert des Normbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)
usw.	und so weiter
VAS	visuelle Analogskala
vs.	versus
W	Woche
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.2.5.6)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.4)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das vorliegende Nutzendossier dient der Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Linzagolix (Yselty®) zur Behandlung von mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), einer „patientenindividuellen Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie Belastung der Patientin durch die Symptome“, auf Basis patientenrelevanter Endpunkte in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

Der G-BA bestimmte im Rahmen eines Beratungsgespräches am 11.11.2022 (Vorgangsnummer 2022-B-232) die folgende zVT für Linzagolix für das vorliegende Anwendungsgebiet „erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen“ (1):

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

- *einer symptomorientierten Behandlung:*
 - *Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat*
 - *Gestagene unter Betrachtung 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*

Theramex Ireland Limited (nachfolgend Theramex) stimmt der Festlegung der zVT als „*Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome*“ zu.

Datenquellen

Um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten, wurden eine bibliografische Literaturrecherche und eine Studienregistersuche zur Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien (RCT, *randomized controlled trial*), die einen direkten Vergleich der Behandlung mit Linzagolix (Yselty®) und der von G-BA bestimmten zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet ermöglichen, durchgeführt. In Ermangelung direkt vergleichender Evidenz wurde zusätzlich zur Identifizierung von RCT, die die Behandlungsoptionen der patientenindividuellen zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet abbilden und sich über einen Brückenkomparator für die Durchführung eines indirekten Vergleichs eignen, eine zweite bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche durchgeführt.

Nach Maßgabe der Modulvorlage des G-BA wurden die Suchen in den Literaturdatenbanken Medline und Embase über die Suchoberfläche ProQuest/Dialog sowie in der Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials* über die Suchoberfläche *Cochrane Library* durchgeführt. Die Recherche in Studienregistern erfolgte in den Studienregistern *clinicaltrials.gov* (<http://www.clinicaltrials.gov>), Europäisches Register klinischer Studien (EU-CTR, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>) und *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO), <http://apps.who.int/trialsearch/>).

Zusätzlich wurde eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden in *Clinical Data* (Suchportal der European Medicines Agency), im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) und auf der Webseite des G-BA durchgeführt.

Für die hier vorliegende Nutzenbewertung von Linzagolix im zu bewertenden Anwendungsgebiet, der Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen, konnte keine Studie identifiziert werden, welche die vom G-BA bestimmte zVT adäquat und umfassend in einem direkten oder indirekten Vergleich zu Linzagolix abbildet. Die zulassungsbegründenden Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 werden in der vorliegenden Bewertung dennoch als relevant für die Einordnung des medizinischen Nutzens von Linzagolix erachtet und supportiv dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche für Linzagolix

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien, die einen direkten Vergleich der Behandlung mit Linzagolix (Yselty®) mit der von G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 11.11.2022 (Vorgangsnummer 2022-B-232) bestimmten zVT (1), im vorliegenden Anwendungsgebiet „erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen“ ermöglichen, sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung von Linzagolix

Nr.	Bezeichnung	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
E1/A1	Patientenpopulation	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen entsprechend der Zulassung von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet	Abweichende Patientenpopulation
E2/A2	Intervention	Behandlung mit Linzagolix (100 mg oder 200 mg, mit oder ohne hormonelle Add-Back-Therapie) gemäß Fachinformation	Abweichende Intervention
E3/A3	Vergleichstherapie	Patientenindividuelle Therapie unter der Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> • Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat • Chlormadinon 	Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Bezeichnung	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		<ul style="list-style-type: none"> Levonorgestrel Ulipristalacetat Invasiven Behandlungsoptionen mit Zuteilung der patientenindividuell ausgewählten Therapie vor Randomisierung in Interventions- bzw. Kontrollarm. Anwendung und Dosierungen entsprechen der jeweiligen Fachinformation im relevanten Anwendungsgebiet.	
E4/A4	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
E5/A5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp (z. B. präklinische Studien, in vitro-Studien, Fallstudien, Reviews, Beobachtungsstudien)
E6/A6	Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern (in Deutsch oder Englisch)	Abweichender Publikationstyp (z. B. keine Primärpublikation, kein Studienbericht, Review, Abstract, andere Sprache als Deutsch oder Englisch)
E7/A7	Studiendauer	Studiendauer \geq 24 Wochen	Kürzere Studiendauer
Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche für die Durchführung eines indirekten Vergleichs

In den zulassungsrelevanten Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 ist durch den Vergleich mit Placebo formal kein Vergleich gegenüber der im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmten zVT möglich. Durch die auch in vorbenanntem Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2022-B-232) vermerkte eindeutige Behandlungsbedürftigkeit der mäßig bis stark symptomatischen Patientinnen mit Uterusmyomen, stellt ein beobachtendes Abwarten keine adäquate Option in der klinischen Realität dar und wird daher auch aus Sicht des G-BA gegenwärtig nicht als zVT betrachtet (1). Anhand der Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 soll daher der Datenbeschreibung folgend kein formaler Zusatznutzen abgeleitet werden.

Um dennoch einen vollständigen Studienpool für die Bewertung eines Zusatznutzens für Linzagolix zu gewährleisten, wurde im Rahmen der Informationsbeschaffung geprüft, ob sich andere RCT für die Durchführung eines indirekten Vergleichs über einen Brückenkomparator

in diesem Anwendungsgebiet identifizieren lassen. Die Kriterien für den Einschluss einer Studie für einen indirekten Vergleich sind in Tabelle 4-2 für Studien mit Linzagolix und in Tabelle 4-3 für Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT dargestellt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien mit Linzagolix für die Durchführung eines indirekten Vergleichs

Nr.	Bezeichnung	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
E1/A1	Patientenpopulation	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen entsprechend der Zulassung von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet	Abweichende Patientenpopulation
E2/A2	Intervention	Behandlung mit Linzagolix (100 mg oder 200 mg, mit oder ohne hormonelle ABT) gemäß Fachinformation	Abweichende Intervention
E3/A3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend
E4/A4	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
E5/A5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp (z. B. präklinische Studien, in vitro-Studien, Fallstudien, Reviews, Beobachtungsstudien)
E6/A6	Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern (in Deutsch oder Englisch)	Abweichender Publikationstyp (z. B. keine Primärpublikation, kein Studienbericht, Review, Abstract, andere Sprache als Deutsch oder Englisch)
E7/A7	Studiendauer	Studiendauer \geq 24 Wochen	Kürzere Studiendauer
Abkürzungen: ABT: Add-Back-Therapie; mg: Milligramm; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT für die Durchführung eines indirekten Vergleichs

Nr.		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
E1/A1	Patientenpopulation	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen <ul style="list-style-type: none"> entsprechend der Zulassung von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Intervention 	Abweichende Patientenpopulation
E2/A2	Intervention	Patientenindividuelle Therapie unter der Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat Chlormadinon Levonorgestrel Ulipristalacetat Invasiven Behandlungsoptionen mit Zuteilung der patientenindividuell ausgewählten Therapie vor Randomisierung in Interventions- bzw. Kontrollarm. Anwendung und Dosierungen entsprechen der jeweiligen Fachinformation im relevanten Anwendungsgebiet.	Abweichende Intervention
E3/A3	Vergleichstherapie	Placebo ^a	Abweichende Vergleichstherapie
E4/A4	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit Patientenrelevante Endpunkte müssen für die Eignung zu einem indirekten Vergleich, vergleichbar zu den patientenrelevanten Endpunkten in den verfügbaren Placebo-kontrollierten Linzagolix-Studien sein	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
E5/A5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp (z. B. präklinische Studien, in vitro-Studien, Fallstudien, Reviews, Beobachtungsstudien)
E6/A6	Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern (in Deutsch oder Englisch)	Abweichender Publikationstyp (z. B. keine Primärpublikation, kein Studienbericht, Review, Abstract, andere Sprache als Deutsch oder Englisch)

Nr.		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
E7/A7	Studiendauer	Studiendauer \geq 24 Wochen	Kürzere Studiendauer
<p>a: Im Rahmen der Recherche nach RCT mit Linzagolix, die grundsätzlich für einen indirekten Vergleich gegenüber der zVT in Frage kommen, wurden die beiden zulassungsrelevanten, Placebo-kontrollierten Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 identifiziert. Placebo stellt folglich den relevanten Brückenkompator für einen möglichen indirekten Vergleich gegenüber der zVT dar.</p> <p>Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>			

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 wird gemäß Vorgaben des G-BA im Abschnitt 4.3.1 und den dazugehörigen Anhängen dargestellt. Beide Studien entsprechen gemäß § 5 Abs. 6 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) der Evidenzstufe Ib. Die methodische Qualität der Studien wurde gemäß G-BA Vorlagen anhand des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements (siehe Anhang 4-E) überprüft und als hoch bewertet. Basierend auf den Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten wird in Anhang 4-F die Aussagekraft der Nachweise auf Studien- und Endpunktebene eingeordnet. Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs, der Methodik und Aussagekraft der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden die Studienprotokolle, der Statistische Analyseplan (SAP) sowie die jeweiligen Studienberichte (CSR) herangezogen (2-10).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Das vorliegende Nutzendossier dient der Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Linzagolix (Yselty®) zur Behandlung von mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter gegenüber der zVT, einer „patientenindividuellen Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie Belastung der Patientin durch die Symptome“, auf Basis patientenrelevanter Endpunkte in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

Die beiden zulassungsrelevanten Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 sind prospektive, randomisierte, parallele, doppelblinde, multizentrische Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet. Durch den Vergleich mit Placebo ist formal kein Vergleich gegenüber der im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmten zVT möglich. Durch die auch in vorbenanntem Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2022-B-232) vermerkte eindeutige Behandlungsbedürftigkeit der mäßig bis stark symptomatischen Patientinnen mit Uterusmyomen, stellt ein beobachtendes Abwarten keine adäquate Option in der klinischen Realität dar und wird daher auch aus Sicht des G-BA gegenwärtig nicht als zVT betrachtet (1). Anhand der Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 soll daher der Datenbeschreibung folgend kein formaler Zusatznutzen abgeleitet werden.

Eine supportive Darstellung des medizinischen Nutzens von Linzagolix gegenüber dem Placebo-Arm, entsprechend der methodischen Vorgaben der Modulvorlage des G-BA und der Allgemeinen Methoden des IQWiG, soll jedoch eine Quantifizierung des Ausmaßes des Behandlungsvorteils (medizinischer Nutzen) von Linzagolix gegenüber einem abwartenden Vorgehen ermöglichen. Diese Bewertung des medizinischen Nutzens von Linzagolix hat auch im Kontext einer einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 5 Verfahrensordnung (VerfO) und der bereits erfolgten Nutzenbewertung des Gonadotropin-freisetzenden Hormon (GnRH)-Rezeptorantagonisten Relugolix in fester Kombination mit der Add-back-Therapie (ABT) Estradiol (E2)/Norethisteronacetat (NETA) hohe Relevanz, da auch hier ein Vergleich gegenüber beobachtendem Abwarten Grundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens war (11).

Die zum Nachweis des medizinischen Nutzens von Linzagolix herangezogenen Studien weisen eine hohe qualitative Ergebnissicherheit auf. Die Zuteilung der Patientinnen in die jeweiligen Studienarme erfolgte mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) anhand einer Computer-generierten Randomisierungsliste entsprechend der zufälligen Behandlungszuordnung auf Basis permutierter Blöcke. Die Patientinnen und Endpunkterheber waren während der gesamten Studiendauer verblindet. Alle Endpunkte wurden entsprechend adäquater und in der klinischen Praxis etablierter Methoden sowie gemäß der Präspezifizierung im Studienprotokoll erhoben. Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential wird entsprechend als niedrig eingestuft. Die Studie PRIMROSE 1 wurde in den USA und die Studie PRIMROSE 2 zum Großteil in Europa durchgeführt. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 auf den deutschen Versorgungskontext ist insgesamt gegeben. Insbesondere die vorwiegend europäisch durchgeführte Studie PRIMROSE 2 ist für den deutschen Versorgungskontext besonders aussagekräftig, da hier eine vergleichbare demografische Zusammensetzung der Patientenpopulation abgebildet wird. Entsprechend werden die Ergebnisse der Studie PRIMROSE 2 in der Gesamtschau zum medizinischen Nutzen von Linzagolix als primär relevante Evidenz berücksichtigt.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens von Linzagolix wurden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität (erfasst als Rate fataler unerwünschter Ereignisse innerhalb der Sicherheit und Verträglichkeit), Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben. Zur Darstellung der Morbidität werden die patientenrelevanten Endpunkte *Reduktion schwerer menstrueller Blutungen, Amenorrhoe, Schmerz, Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life (UFS-QoL) Symptom Severity Score* und *EuroQol-5 Dimensionen Visuelle Analog Skala (EQ-5D VAS)* in diesem Dossier berichtet. Die Endpunkte *Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen* und *Reduktion des Myom- und Uterusvolumens* werden als klinisch relevante Endpunkte ergänzend dargestellt. Zur Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird der patientenrelevante Endpunkt *UFS-QoL Gesamtscore* und zur Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit von Linzagolix werden die Ergebnisse zu *Unerwünschten Ereignissen (UE)* sowie ergänzend die Ergebnisse zur *Reduktion der Knochenmineraldichte (BMD)* als sicherheitsrelevante Parameter in diesem Dossier berichtet.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten, anhand derer der medizinische Nutzen und Zusatznutzen abgeleitet werden, zusammengefasst.

Morbidität

Anteil der Patientinnen mit Reduktion schwerer menstrueller Blutungen

Schwere menstruelle Blutungen sind das häufigste Symptom bei Patientinnen mit Uterusmyomen. Die Behandlung mit Linzagolix reduziert schwere menstruelle Blutungen signifikant und in beträchtlichem Ausmaß im Vergleich zum Kontrollarm. Diese bedeutsame Reduktion wird in allen zugelassenen Dosierungen von Linzagolix schnell erreicht und hält bis zur letzten Erhebung nach 52 Wochen an (siehe Tabelle 4-27). In der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten europäischen Studie PRIMROSE 2 erreichten 57 – 94 % der Patientinnen der Behandlungsarme mit Linzagolix gegenüber 29 % der Patientinnen im Kontrollarm zu Woche 24 eine klinisch relevante Reduktion schwerer menstrueller Blutungen. Die Ereigniszeitanalysen belegen zudem den schnell einsetzenden, bedeutsamen und deutlichen Behandlungseffekt. Die Reduktion schwerer menstrueller Blutungen zeigt sich konsistent bei Betrachtung der weiteren Operationalisierungen, d. h. des gesenkten tatsächlichen menstruellen Blutverlusts und der reduzierten Blutungstage und auch bei Betrachtung der Ergebnisse der Studie PRIMROSE 1 (siehe Tabelle 4-29 und Tabelle 4-31).

Die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 zeigen somit konsistent, dass eine Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen das Risiko für schwere menstruelle Blutungen nach 24 Wochen signifikant reduziert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe

Die Reduktion der schweren menstruellen Blutungen bis hin zur Amenorrhoe, d. h. die größtmögliche Reduktion schwerer menstrueller Blutungen, stellt für betroffene Patientinnen ein relevantes Therapieziel dar. In den für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurde der Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe berechnet und zusätzlich eine entsprechende Ereigniszeitanalyse durchgeführt. Beide Analysen zeigen konsistent eine signifikante und bedeutsame Überlegenheit von Linzagolix gegenüber dem Kontrollarm hinsichtlich des Erreichens einer Amenorrhoe. In der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten europäischen Studie PRIMROSE 2 erreichten 34 – 81 % der Patientinnen der Behandlungsarme mit Linzagolix gegenüber 12 % der Patientinnen im Kontrollarm zu Woche 24 eine Amenorrhoe. Die Ereigniszeitanalysen bestätigen die bedeutsame Überlegenheit von Linzagolix mit einer 3,5- bis 14,3-fach höheren Wahrscheinlichkeit eine Amenorrhoe zu erreichen als im Kontrollarm. Auch in der Studie PRIMROSE 1 zeigt sich dieser deutliche medizinische Nutzen von Linzagolix hinsichtlich des Erreichens einer Amenorrhoe.

Die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 zeigen somit konsistent, dass eine Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen den *Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe* nach 24 Wochen signifikant erhöht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung der Numerische Bewertungsskala (NRS) für Schmerzen (Pain NRS) um mindestens 15 % der Skalenspannweite

Neben schweren menstruellen Blutungen zählen Schmerzen zu den häufigen Symptomen von Uterusmyomen. Diese treten insbesondere im Beckenbereich auf und können bei betroffenen Frauen zu einer erheblich reduzierten Lebensqualität führen (12, 13). Die Behandlung mit Linzagolix verbesserte die Schmerzen in allen zugelassenen Dosierungen und zeigte eine signifikante Überlegenheit gegenüber dem Kontrollarm. Bei Betrachtung der klinisch relevanten Schwelle von 15 % der NRS-Skalenspannweite zeigt sich in der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten europäischen Studie PRIMROSE 2 bei 53 – 68 % der Patientinnen in den Behandlungsarmen mit Linzagolix gegenüber 37 % der Patientinnen im Kontrollarm eine klinisch relevante, für die Patientinnen spürbare Reduktion der Schmerzen. Eine Behandlung mit Linzagolix kann demnach die Schmerzen der Patientinnen substantiell und signifikant lindern. Die Ergebnisse der Studie PRIMROSE 1 bestätigen diesen medizinischen Nutzen von Linzagolix hinsichtlich der spürbaren Reduktion der Schmerzen.

Die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 zeigen somit konsistent, dass eine Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen den *Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung der Schmerzen um mindestens 15 % der Skalenspannweite* nach 24 Wochen signifikant erhöht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

Anteil der Patientinnen mit einem PGI-I von 1 oder 2 Punkten

Der *Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)* ist ein validiertes Erhebungsinstrument und wird in klinischen Studien regelmäßig zur Erfassung der Veränderung des Gesundheitszustandes von Studienteilnehmern eingesetzt (14-17). Die Patientinnen sollten zu verschiedenen Analysezeitpunkten ihre menstruellen/vaginalen Blutungen im Vergleich zu Studienbeginn einschätzen, d. h. den Behandlungseffekt selbst auf einer 7-Punkte-Skala angeben, wobei die Werte 1 (sehr viel besser) und 2 (viel besser) als klinisch relevante Responder betrachtet wurden. Skalenwerte von 1 oder 2 Punkten (14 % bzw. 28 % der Skalenspannweite) werden gemäß ihrer Definition (1 = *very much better* | sehr viel besser; 2 = *much better* | viel besser) als hinreichend sichere spürbare Verbesserung betrachtet und decken die vom IQWiG vorgegebene relevante Schwelle von 15 % ab (18).

In der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten, europäischen Studie PRIMROSE 2 erreichten 49 – 86 % der Patientinnen in den Behandlungsarmen mit Linzagolix gegenüber 33 % der Patientinnen im Kontrollarm eine klinisch relevante Verbesserung der menstruellen/vaginalen Blutungen, was einer statistisch signifikanten Überlegenheit der Linzagolix-Behandlung entspricht. Auch die Ergebnisse der Studie PRIMROSE 1 bestätigen diesen medizinischen Nutzen von Linzagolix hinsichtlich einer klinisch relevanten Verbesserung der menstruellen/vaginalen Blutungen.

Die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 zeigen somit konsistent, dass eine Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen den *Anteil der Patientinnen mit einem PGI-I von 1 oder 2 Punkten* nach 24 Wochen signifikant erhöht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5).

Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung im UFS-QoL Symptom Severity Score um mindestens 15 % der Skalenspannweite

Mittels des *Symptom Severity Scores* des UFS-QoL-Fragebogens schätzen die Patientinnen die Symptomschwere ihrer Uterusmyome selbst ein (19, 20). Die Patientinnen beantworten acht Fragen zu verschiedenen patientenrelevanten Symptomkategorien, etwa Schwere der menstruellen Blutungen, Druckgefühl im Beckenbereich und Fatigue. Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden die Ergebnisse unter Berücksichtigung des vom IQWiG festgelegten Responderkriteriums von 15 % der Skalenspannweite verwendet.

Die Behandlung mit Linzagolix verbesserte die Uterusmyom-assoziierten Symptome in allen Studienarmen. In der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten europäischen Studie PRIMROSE 2 erzielten 58 – 83 % der Patientinnen in den Behandlungsarmen mit Linzagolix gegenüber 40 % der Patientinnen im Kontrollarm eine klinisch relevante Verbesserung der Symptomatik, was einer statistisch signifikanten Überlegenheit der Behandlung mit Linzagolix entspricht. Die Ergebnisse weisen einen klinisch relevanten und signifikanten Behandlungseffekt für die verschiedenen Dosierungen von Linzagolix in den patientenrelevanten Skalen des *Symptom Severity Scores*, wie etwa Schwere und Dauer der Blutung, Druckgefühl und Erschöpfung, nach. Auch die Ergebnisse der Studie PRIMROSE 1 bestätigen diesen medizinischen Nutzen von Linzagolix hinsichtlich einer klinisch relevanten Verbesserung der Symptomatik.

Die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 zeigen somit konsistent, dass eine Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen den *Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung im UFS-QoL Symptom Severity Score um mindestens 15 % der Skalenspannweite* nach 24 Wochen signifikant erhöht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6).

Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung in der EQ-5D VAS um mindestens 15 % der Skalenspannweite

Die *Visuelle Analog Skala* des EQ-5D wird regelhaft in Nutzenbewertungsverfahren in der Kategorie Morbidität herangezogen (21). Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden die Ergebnisse unter Berücksichtigung des vom IQWiG festgelegten Responderkriteriums von 15 % der Skalenspannweite verwendet.

Bei Betrachtung der verschiedenen Dosierungen von Linzagolix zeigen sich in den Studien PRIMROSE 2 und PRIMROSE 1 grundsätzlich numerische und teilweise signifikante Vorteile für die Behandlungsarme mit Linzagolix (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung im UFS-QoL Gesamtscore um mindestens 15 % der Skalenspannweite

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen wurde in den vorliegenden Studien mittels UFS-QoL-Gesamtscore erhoben. Die Patientinnen schätzen ihre Lebensqualität in den Bereichen Besorgnis, Aktivität, Energie/Stimmung, Kontrolle, Selbstbewusstsein und sexuelle Funktion selbst ein. Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden die

Ergebnisse unter Berücksichtigung des vom IQWiG festgelegten Responderkriteriums von 15 % der Skalenspannweite verwendet.

In der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten europäischen Studie PRIMROSE 2 zeigte sich für die Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen eine statistisch signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Anteil der Patientinnen mit einer klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lag in den Behandlungsarmen mit Linzagolix bei 51 – 71 % gegenüber 24 % im Kontrollarm. Auch die Ergebnisse der Studie PRIMROSE 1 bestätigen diese klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Linzagolix.

Die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 zeigen somit konsistent, dass eine Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen den Anteil der Patientinnen mit einer *Verbesserung im UFS-QoL Symptom Severity Score um mindestens 15 % der Skalenspannweite* nach 24 Wochen signifikant erhöht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

Sicherheit und Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

In den vorliegenden Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 traten in Bezug auf *Schwere UE*, *Schwerwiegende UE* sowie *UE, die zum Therapieabbruch führen* keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zugunsten oder zuungunsten von Linzagolix auf. Hinsichtlich *Jeglicher UE* traten signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Linzagolix in der Dosierung von 200 mg auf. Die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls liegt knapp über 1, in den Ergebnissen zu jegliche UE sind auch Ereignisse umfasst, die nicht per se patientenrelevant sind (z. B. Laborparameter), sodass von keinem klinisch relevanten Nachteil auszugehen ist. Bei Betrachtung der *UE nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT)* zeigten sich lediglich vereinzelt statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Linzagolix. Diese Ereignisse waren allesamt nicht schwer oder schwerwiegend und führten nicht zu signifikant erhöhten Therapieabbrüchen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.3.1).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die hier vorliegende Nutzenbewertung von Linzagolix im zu bewertenden Anwendungsgebiet, der Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen, konnte keine Studie identifiziert werden, welche die vom G-BA bestimmte zVT adäquat und umfassend in einem direkten oder indirekten Vergleich zu Linzagolix abbildet. Die zulassungsbegründenden Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 werden in der vorliegenden Bewertung dennoch als relevant für die Einordnung des medizinischen Nutzens von Linzagolix erachtet und supportiv dargestellt.

Die zulassungsrelevanten Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 bilden durch ihren Placebo-Arm einen Vergleich mit einer in der Behandlungsrealität für viele Patientinnen fehlenden adäquaten Therapieoption ab („abwartendes Vorgehen“). Durch die auch in vorbe-

nanntem Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2022-B-232) vermerkte eindeutige Behandlungsbedürftigkeit der mäßig bis stark symptomatischen Patientinnen im Anwendungsgebiet, stellt ein beobachtendes Abwarten auch aus Sicht des G-BA jedoch nicht mehr eine adäquate Option als zVT dar (1).

Daher wird basierend auf den Ergebnissen der Studien PRIMROSE 2 und PRIMROSE 1 nachfolgend kein formaler Zusatznutzen abgeleitet. Gleichwohl wird die vorliegende Evidenz gegenüber beobachtendem Abwarten supportiv herangezogen, um das Ausmaß des Behandlungsvorteils (medizinischer Nutzen) von Linzagolix zu bewerten (siehe Tabelle 4-97).

Tabelle 4-4: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 einschließlich Ableitung des medizinischen Nutzens

Endpunkt- dimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Studie P1/P2 <i>Woche 24</i>	Behandlungseffekt: Effektschätzer RR/HR [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
I. Morbidität			
Reduktion schwerer menstrueller Blutungen			Beträchtlich
Anteil der Patientinnen mit schwerer menstrueller Blutung			
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 0,52 [0,37; 0,74] p=0,0001	Beträchtlich bis erheblich
	P1	RR: 0,62 [0,45; 0,85] p=0,0026	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 0,38 [0,27; 0,52] p<0,0001	
	P1	RR: 0,49 [0,37; 0,66] p<0,0001	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 0,38 [0,28; 0,52] p<0,0001	
	P1	RR: 0,53 [0,39; 0,71] p<0,0001	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 0,31 [0,23; 0,43] p<0,0001	
	P1	RR: 0,46 [0,35; 0,62] p<0,0001	
Amenorrhoe			Beträchtlich
Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe			
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 1,34 [1,14; 1,57] p=0,0002	Gering bis erheblich
	P1	RR: 1,27 [1,05; 1,54] p=0,0095	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 3,02 [2,21; 4,11] p<0,0001	
	P1	RR: 1,97 [1,52; 2,54] p<0,0001	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 2,43 [1,86; 3,17] p<0,0001	
	P1	RR: 1,36 [1,12; 1,64] p=0,0013	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 4,54 [3,02; 6,84] p<0,0001	
	P1	RR: 1,86 [1,45; 2,38] p<0,0001	
Schmerz			Beträchtlich
Anteil der Patientinnen mit Verbesserung um mind. 15 % der NRS-Skalenspannweite			
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 0,71 [0,50; 1,00] p=0,0484	Gering bis erheblich
	P1	RR: 0,63 [0,42; 0,95] p=0,0248	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 0,55 [0,40; 0,75] p<0,0001	
	P1	RR: 0,47 [0,33; 0,67] p<0,0001	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 0,60 [0,43; 0,83] p=0,0012	
	P1	RR: 0,51 [0,35; 0,75] p=0,0002	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 0,69 [0,49; 0,97] p=0,0321	
	P1	RR: 0,49 [0,33; 0,71] p<0,0001	

Endpunkt- dimension Endpunkt Operationalisierung	Studie P1/P2 Woche 24	Behandlungseffekt: Effektschätzer RR/HR [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
<i>Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)</i>			Beträchtlich
Anteil der Patientinnen mit einem PGI-I von 1 oder 2 Punkten			
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 0,69 [0,47; 1,00] p=0,0469	Gering bis erheblich
	P1	RR: 0,56 [0,36; 0,89] p=0,0107	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 0,44 [0,32; 0,61] p<0,0001	
	P1	RR: 0,37 [0,25; 0,56] p<0,0001	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 0,46 [0,34; 0,64] p<0,0001	
	P1	RR: 0,40 [0,26; 0,61] p<0,0001	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 0,39 [0,28; 0,53] p<0,0001	
	P1	RR: 0,38 [0,25; 0,58] p<0,0001	
<i>UFS-QoL Symptom Severity Score</i>			Beträchtlich
Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite			
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 0,68 [0,49; 0,94] p=0,0186	Gering bis erheblich
	P1	RR: 0,47 [0,32; 0,69] p<0,0001	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 0,54 [0,40; 0,73] p<0,0001	
	P1	RR: 0,41 [0,28; 0,59] p<0,0001	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 0,56 [0,41; 0,75] p<0,0001	
	P1	RR: 0,41 [0,28; 0,59] p<0,0001	
	P1	RR: 0,69 [0,42; 1,15] p=0,1230	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 0,48 [0,36; 0,63] p<0,0001	
	P1	RR: 0,40 [0,28; 0,58] p<0,0001	
<i>EQ-5D VAS</i>			Kein zusätzlicher medizinischer Nutzen
Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite			
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 0,74 [0,44; 1,22] p=0,2371	Kein zusätzlicher medizinischer Nutzen bis gering
	P1	RR: 0,45 [0,21; 0,96] p=0,0311	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 0,64 [0,39; 1,03] p=0,0614	
	P1	RR: 0,48 [0,23; 1,00] p=0,0418	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 1,08 [0,61; 1,90] p=0,7915	
	P1	RR: 0,63 [0,28; 1,42] p=0,2631	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 0,72 [0,44; 1,18] p=0,1911	
	P1	RR: 0,53 [0,25; 1,15] p=0,1007	

Endpunkt- dimension Endpunkt Operationalisierung	Studie P1/P2 Woche 24	Behandlungseffekt: Effektschätzer RR/HR [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
II. Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
<i>UFS-QoL Gesamtscore</i>			Beträchtlich
Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite			
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 0,47 [0,31; 0,73] p=0,0004	beträchtlich bis erheblich
	P1	RR: 0,54 [0,38; 0,77] p=0,0003	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 0,35 [0,23; 0,52] p<0,0001	
	P1	RR: 0,51 [0,36; 0,72] p<0,0001	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 0,41 [0,27; 0,62] p<0,0001	
	P1	RR: 0,50 [0,35; 0,70] p<0,0001	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 0,35 [0,24; 0,53] p<0,0001	
	P1	RR: 0,57 [0,40; 0,82] p=0,0011	
III. Sicherheit			
<i>UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen</i>			Kein zusätzlicher medizinischer Nutzen / größerer Schaden
Jegliche UE			
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 1,12 [0,86; 1,46] p=0,3914	Kein zusätzlicher medizinischer Nutzen / größerer Schaden
	P1	RR: 1,32 [0,94; 1,85] p=0,1039	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 1,36 [1,02; 1,80] p=0,0341	
	P1	RR: 1,41 [1,00; 1,98] p=0,0472	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 0,98 [0,77; 1,26] p=0,8997	
	P1	RR: 1,07 [0,79; 1,44] p=0,6586	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 1,15 [0,88; 1,49] p=0,3045	
	P1	RR: 1,11 [0,82; 1,51] p=0,4939	
Schwere UE			
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 1,01 [0,96; 1,08] p=0,6308	Kein zusätzlicher medizinischer Nutzen / größerer Schaden
	P1	RR: 0,98 [0,92; 1,05] p=0,6032	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 1,03 [0,97; 1,10] p=0,3537	
	P1	RR: 1,01 [0,93; 1,09] p=0,8442	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 1,02 [0,96; 1,08] p=0,5367	
	P1	RR: 0,96 [0,90; 1,02] p=0,1680	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 0,99 [0,94; 1,04] p=0,7603	
	P1	RR: 0,96 [0,90; 1,02] p=0,1977	

Endpunkt- dimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Studie P1/P2 <i>Woche 24</i>	Behandlungseffekt: Effektschätzer RR/HR [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
Schwerwiegende UE (SUE)			Kein zusätzlicher medizinischer Nutzen / größerer Schaden
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 0,99 [0,96; 1,02] p=0,5920	
	P1	RR: 1,01 [0,97; 1,06] p=0,6119	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 0,99 [0,96; 1,02] p=0,5736	
	P1	n.b.	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 1,03 [0,98; 1,08] p=0,2586	
	P1	n.b.	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 0,99 [0,96; 1,02] p=0,5797	
	P1	RR: 1,01 [0,97; 1,05] p=0,6478	
UE, die zum Therapieabbruch führen			
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 1,00 [0,93; 1,08] p=0,9025	
	P1	RR: 0,97 [0,89; 1,06] p=0,5001	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 1,04 [0,96; 1,13] p=0,3282	
	P1	RR: 1,01 [0,92; 1,10] p=0,8666	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 1,00 [0,93; 1,08] p=0,9861	
	P1	RR: 1,00 [0,91; 1,09] p=0,9119	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 1,00 [0,93; 1,08] p=0,9322	
	P1	RR: 1,00 [0,91; 1,09] p=0,9720	
<p>Relatives Risiko und zugehöriges 95 %-KI basieren auf der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere).</p> <p>Hazard Ratio und zugehöriges 95 %-KI basieren auf dem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere).</p> <p>Ergebnisse zur Wirksamkeit zu Woche 24 beruhen auf dem FAS. Ergebnisse zur Sicherheit zu Woche 24 beruhen auf dem SAF.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Visuelle Analog Skala ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i>; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; mind.: mindestens; n.b.: nicht berechenbar; NRS: Numerische Bewertungsskala; PGI-I: <i>Patient Global Impression of Improvement</i>; PT: bevorzugter Begriff; P1: PRIMROSE 1; P2: PRIMROSE 2; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i>; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; UFS-QoL: <i>Uterine Fibroid Quality of Life</i>.</p> <p>Quelle: (4, 5, 9, 22)</p>			

Linzagolix ist ein oral einnehmbarer Rezeptorantagonist des GnRH und wird bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen eingesetzt. Uterusmyome sind gutartige, hormonsensitive Tumore der glatten Muskulatur des Uterus, welche vornehmlich bei Frauen im gebärfähigen Alter auftreten (23). Sie gehen häufig mit behandlungsbedürftigen Symptomen wie chronischen, schweren menstruellen Blutungen, einschließlich plötzlich einsetzender Schwallblutungen, Anämie und starken chronischen Schmerzen einher (12, 24, 25). Die Therapie der mit Uterusmyomen assoziierten Symptome ist aufgrund der Heterogenität der Symptome per se, der unterschiedlich empfundenen

denen Belastung sowie der jeweiligen Lebenssituationen der betroffenen Patientinnen individuell unterschiedlich.

Linzagolix ist das erste zugelassene Arzneimittel in der vorliegenden Indikation mit der Möglichkeit einer patientenindividuellen symptom- und bedürfnisorientierten Behandlung und stellt zudem die erste kausale, langfristige einsetzbare pharmakologische Therapieoption auch für Frauen dar, die aufgrund von Kontraindikationen keine ABT nehmen dürfen, aufgrund von Risikofaktoren keine ABT nehmen sollten oder die aufgrund der Risiken und Nebenwirkungen einer hormonellen Ersatztherapie keine ABT einnehmen möchten. Linzagolix deckt somit den spezifischen therapeutischen Bedarf einer symptom- und bedürfnisorientierten, individuell anpassbaren und langfristig sicheren medikamentösen Therapie für alle betroffenen Patientinnen. Somit stellt Linzagolix einen Meilenstein in der medikamentösen Therapie von Uterusmyomen dar.

Die hohe Wirksamkeit und Sicherheit von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde in zwei RCTs, den Studien PRIMROSE 2 und PRIMROSE 1, belegt. In der Gesamtschau dieser Ergebnisse ergibt sich für Linzagolix eine überzeugende und bedeutsame Wirksamkeit in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität. Insbesondere die beträchtliche Reduktion schwerer menstrueller Blutungen in kurzer Zeit ist für die betroffenen Patientinnen von enormer Bedeutung. Zusammen mit der Verminderung von Schmerzen und der Reduktion der Belastung durch menstruelle/vaginale Blutungen entspricht dies einer spürbaren Linderung der Erkrankung, was sich zudem in einer klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegelt und den medizinischen Nutzen der Behandlung unterstreicht. Die Reduktion schwerer menstrueller Blutungen trägt zudem dazu bei, dass sich die Hämoglobinkonzentration bei anämischen Patientinnen wieder erhöht bzw. normalisiert. Darüber hinaus ermöglicht die Behandlung mit Linzagolix mit vollständiger E2-Suppression (200 mg-Dosierung) eine klinisch relevante Reduktion des Myom- und Uterusvolumens, sodass auch Drucksymptomatik oder andere Beeinträchtigungen, die maßgeblich durch das Myom- bzw. Uterusvolumen bedingt werden, adressiert werden können. Behandlungsrelevante Einschränkungen hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit liegen nicht vor, sodass es keinen Anhaltspunkt gibt, der den medizinischen Nutzen der Behandlung mit Linzagolix in Frage stellen würde.

In der Gesamtschau ergibt sich aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs vieler betroffener Frauen und der überzeugenden und bedeutsamen Wirksamkeit gegenüber beobachtendem Abwarten ein **beträchtlicher medizinischer Nutzen** für Linzagolix.

Diese Bewertung des medizinischen Nutzens von Linzagolix hat auch im Kontext einer einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 5 Satz 1 VerfO und der bereits erfolgten Nutzenbewertung des GnRH-Rezeptorantagonisten Relugolix in fester Kombination mit E2/NETA im vorliegenden Anwendungsgebiet hohe Relevanz, um den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Linzagolix gegenüber beobachtendem Abwarten auch im Kontext der erfolgten Nutzenbewertung von Relugolix/E2/NETA gegenüber beobachtendem Abwarten einordnen zu können. Eine entsprechende Gegenüber-

stellung der Ergebnisse der vorliegenden Bewertung für Linzagolix und der vorgenommenen Bewertung von Relugolix/E2/NETA durch den G-BA ist in Tabelle 4-5 zusammengefasst.

Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte für Linzagolix gegenüber Relugolix/E2/NETA

Endpunktkategorie	Effektrichtung/Verzerrungspotential und Zusammenfassung für Linzagolix ^a	Effektrichtung/Verzerrungspotential und Zusammenfassung für Relugolix/E2/NETA ^b
Mortalität	↔ kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied	↔ kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↑ Vorteil bei menstruellem Blutverlust, Symptomatik und Schmerzen	↑ Vorteil bei menstruellem Blutverlust, Symptomatik und Schmerzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑ Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	↑ Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
Nebenwirkungen	↔ kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied	↔ kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
<p>a: Zusammenfassende Bewertung für Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen</p> <p>b: Angaben basierend auf G-BA-Beschluss für Relugolix/E2/NETA in der Indikation Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen vom 17.02.2022 (11, 26)</p> <p>Abkürzungen: E2: Estradiol; NETA: Norethisteronacetat</p>		

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Das vorliegende Nutzendossier dient der Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens von Linzagolix (Yselty®) zur Behandlung von mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter gegenüber der zVT „patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie Belastung der Patientin durch die Symptome“ auf Basis patientenrelevanter Endpunkte in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

Patientenpopulation

Die für die Fragestellung relevante und betrachtete Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung und Fachinformation von Yselty® erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen (27).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die tägliche orale Behandlung mit Linzagolix. Gemäß Fachinformation von Yselty® wird eine Dosierung von 100 mg oder 200 mg Linzagolix mit oder ohne ABT bestehend aus 1 mg E2 und 0,5 mg NETA empfohlen (27).

Vergleichstherapie

Der G-BA bestimmte im Rahmen eines Beratungsgespräches am 11.11.2022 (Vorgangsnummer 2022-B-232) die folgende zVT für Linzagolix für das vorliegende Anwendungsgebiet „erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen“ (1):

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

- *einer symptomorientierten Behandlung:*
 - *Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat*
 - *Gestagene unter Betrachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung (Menorrhagie/Hypermorrhoe) 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*

Theramex stimmt der Festlegung der zVT als „*Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome*“ zu.

In den zulassungsrelevanten Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 ist durch den Vergleich mit Placebo formal kein Vergleich gegenüber der im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmten zVT möglich. Durch die auch in vorbenanntem Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2022-B-232) vermerkte eindeutige Behandlungsbedürftigkeit der mäßig bis stark symptomatischen Patientinnen mit Uterusmyomen, stellt ein beobachtendes Abwarten keine adäquate Option in der klinischen Realität dar und wird daher auch aus Sicht des G-BA gegenwärtig nicht als zVT betrachtet (1). Anhand der Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 soll daher der Datenbeschreibung folgend kein formaler Zusatznutzen abgeleitet werden.

Eine supportive Darstellung des medizinischen Nutzens von Linzagolix gegenüber dem Placebo-Arm, entsprechend der methodischen Vorgaben der Modulvorlage des G-BA und der Allgemeinen Methoden des IQWiG, soll jedoch eine Quantifizierung des Ausmaßes des Behandlungsvorteils (medizinischer Nutzen) von Linzagolix gegenüber einem abwartenden Vorgehen ermöglichen. Diese Bewertung des medizinischen Nutzens von Linzagolix hat auch im Kontext einer einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 5 VerfO und der bereits erfolgten Nutzenbewertung des GnRH-Rezeptorantagonisten Relugolix in fester Kombination mit der ABT E2/NETA hohe Relevanz, da auch

hier ein Vergleich gegenüber beobachtendem Abwarten Grundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens war (11).

Endpunkte

Die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens erfolgt gemäß VerFO des G-BA (28) anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit (Nebenwirkungen). Todesfälle wurden nicht als separater Mortalitäts-Endpunkt erhoben, sind jedoch als Rate fataler unerwünschter Ereignisse innerhalb der Sicherheit und Verträglichkeit erfasst.

Morbidität

- Reduktion schwerer menstrueller Blutungen
- Amenorrhoe
- Schmerz
- PGI-I
- *Uterine Fibroid Quality of Life Questionnaire (UFS-QoL) Symptom Severity Score*
- EQ-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- UFS-QoL Gesamtscore

Sicherheit und Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse

Die klinisch relevanten Endpunkte *Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen*, *Reduktion des Myom- und Uterusvolumens* und *Reduktion der Knochenmineraldichte* werden ergänzend dargestellt, um die Aussagen zum medizinischen Nutzen in der Gesamtschau zu unterstützen. Eine detaillierte Beschreibung der Validität und Patientenrelevanz der dargestellten Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 dargestellt. Eine Beschreibung der Operationalisierung der Analysen zu den dargestellten Endpunkten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.3 und 4.3.1.3.

Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung wird ausschließlich die bestverfügbare Evidenz in Form von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) der Evidenzstufe Ib herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche für Linzagolix

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung von Linzagolix

Nr.	Bezeichnung	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
E1/A1	Patientenpopulation	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen entsprechend der Zulassung von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet	Abweichende Patientenpopulation
E2/A2	Intervention	Behandlung mit Linzagolix (100 mg oder 200 mg, mit oder ohne hormonelle ABT) gemäß Fachinformation	Abweichende Intervention
E3/A3	Vergleichstherapie	Patientenindividuelle Therapie unter der Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> • Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat • Chlormadinon • Levonorgestrel • Ulipristalacetat • Invasiven Behandlungsoptionen mit Zuteilung der patientenindividuell ausgewählten Therapie vor Randomisierung in Interventions- bzw. Kontrollarm. Anwendung und Dosierungen entsprechen der jeweiligen Fachinformation im relevanten Anwendungsgebiet.	Abweichende Vergleichstherapie
E4/A4	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Nr.	Bezeichnung	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		<ul style="list-style-type: none"> Sicherheit 	
E5/A5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp (z. B. präklinische Studien, in vitro-Studien, Fallstudien, Reviews, Beobachtungsstudien)
E6/A6	Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern (in Deutsch oder Englisch)	Abweichender Publikationstyp (z. B. keine Primärpublikation, kein Studienbericht, Review, Abstract, andere Sprache als Deutsch oder Englisch)
E7/A7	Studiendauer	Studiendauer \geq 24 Wochen	Kürzere Studiendauer
Abkürzungen: ABT: Add-Back-Therapie; mg: Milligramm; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Begründung für die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien

Patientenpopulation E1/A1

Gemäß der Fachinformation sollen im hier vorliegenden Dossier nur Studien herangezogen werden, deren Patientenpopulation dem Anwendungsgebiet von Linzagolix entspricht.

Intervention E2/A2

Die Verabreichung und Dosierung von Linzagolix muss in den einzuschließenden Studien den Angaben der Fachinformation entsprechen.

Vergleichstherapie E3/A3

Der Komparator muss in den einzuschließenden Studien der vom G-BA festgelegten zVT entsprechen. Die Verabreichung und Dosierung der medikamentösen Optionen der patientenindividuellen zVT muss in den einzuschließenden Studien den Angaben der Fachinformation entsprechen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie zu Studienbeginn soll entsprechend des Beratungsgespräches am 11.11.2022 (Vorgangsnummer 2022-B-232) vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen (1).

Endpunkte E4/A4

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

Studientypen E5/A5

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

Publikationstyp E6/A6

Die Publikation muss die Kriterien des CONSORT-Statements mehrheitlich erfüllen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse und des Verzerrungspotenzials der Studie zu ermöglichen (siehe Anforderungen der VerFO (28)). Es werden ausschließlich Studien berücksichtigt, für die Studienberichte, Volltextpublikationen oder ausführliche Ergebnisdarstellungen in Studienregistern vorliegen.

Studiendauer E7/A7

Da es sich in der hier vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung handelt, werden nur Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen als Grundlage der Nutzenbewertung herangezogen.

Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche für die Durchführung eines indirekten Vergleichs

In den zulassungsrelevanten Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 ist durch den Vergleich mit Placebo formal kein Vergleich gegenüber der im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmten zVT möglich. Durch die auch in vorbenanntem Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2022-B-232) vermerkte eindeutige Behandlungsbedürftigkeit der mäßig bis stark symptomatischen Patientinnen mit Uterusmyomen, stellt ein beobachtendes Abwarten keine adäquate Option in der klinischen Realität dar und wird daher auch aus Sicht des G-BA gegenwärtig nicht als zVT betrachtet (1). Anhand der Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 soll daher der Datenbeschreibung folgend kein formaler Zusatznutzen abgeleitet werden.

Um dennoch einen vollständigen Studienpool für die Bewertung eines Zusatznutzens für Linzagolix zu gewährleisten, wird im Rahmen der Informationsbeschaffung geprüft, ob sich andere kontrollierte, randomisierte Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs über einen Brückenkompator in diesem Anwendungsgebiet identifizieren lassen. Die Kriterien für den Einschluss einer Studie für einen indirekten Vergleich sind in Tabelle 4-7 für Studien mit Linzagolix und in Tabelle 4-8 für Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT dargestellt.

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien mit Linzagolix für die Durchführung eines indirekten Vergleichs

Nr.	Bezeichnung	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
E1/A1	Patientenpopulation	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen entsprechend der Zulassung von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet	Abweichende Patientenpopulation

Nr.	Bezeichnung	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
E2/A2	Intervention	Behandlung mit Linzagolix (100 mg oder 200 mg, mit oder ohne hormonelle ABT) gemäß Fachinformation	Abweichende Intervention
E3/A3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend
E4/A4	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
E5/A5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp (z. B. präklinische Studien, in vitro-Studien, Fallstudien, Reviews, Beobachtungsstudien)
E6/A6	Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern (in Deutsch oder Englisch)	Abweichender Publikationstyp (z. B. keine Primärpublikation, kein Studienbericht, Review, Abstract, andere Sprache als Deutsch oder Englisch)
E7/A7	Studiendauer	Studiendauer \geq 24 Wochen	Kürzere Studiendauer
Abkürzungen: ABT: Add-Back-Therapie; mg: Milligramm; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Begründung für die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien mit Linzagolix für die Durchführung eines indirekten Vergleichs

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit Linzagolix für die Durchführung eines indirekten Vergleichs entspricht bis auf E3/A3 der Suche für direkte Vergleiche (siehe Tabelle 4-6 und zugehörige Begründung für die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien).

Vergleichstherapie E3/A3

Im Rahmen der Identifikation von relevanten Studien für einen indirekten Vergleich von Linzagolix gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT wird keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie vorgenommen, um Brückenkomparatoren, die für einen potentiellen indirekten Vergleich in Frage kommen, zu identifizieren.

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT für die Durchführung eines indirekten Vergleichs

Nr.		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
E1/A1	Patientenpopulation	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen <ul style="list-style-type: none"> entsprechend der Zulassung von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Intervention 	Abweichende Patientenpopulation
E2/A2	Intervention	Patientenindividuelle Therapie unter der Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat Chlormadinon Levonorgestrel Ulipristalacetat Invasiven Behandlungsoptionen mit Zuteilung der patientenindividuell ausgewählten Therapie vor Randomisierung in Interventions- bzw. Kontrollarm. Anwendung und Dosierungen entsprechen der jeweiligen Fachinformation im relevanten Anwendungsgebiet.	Abweichende Intervention
E3/A3	Vergleichstherapie	Placebo ^a	Abweichende Vergleichstherapie
E4/A4	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit. Patientenrelevante Endpunkte müssen für die Eignung zu einem indirekten Vergleich, vergleichbar zu den patientenrelevanten Endpunkten in den verfügbaren Placebo-kontrollierten Linzagolix-Studien sein	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
E5/A5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp (z. B. präklinische Studien, in vitro-Studien, Fallstudien, Reviews, Beobachtungsstudien)
E6/A6	Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern (in Deutsch oder Englisch)	Abweichender Publikationstyp (z. B. keine Primärpublikation, kein Studienbericht, Review, Abstract, andere Sprache als Deutsch oder Englisch)

Nr.		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
E7/A7	Studiendauer	Studiendauer \geq 24 Wochen	Kürzere Studiendauer
<p>a: Im Rahmen der Recherche nach RCT mit Linzagolix, die grundsätzlich für einen indirekten Vergleich gegenüber der zVT in Frage kommen, wurden die beiden zulassungsrelevanten, Placebo-kontrollierten Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 identifiziert. Placebo stellt folglich den relevanten Brückenkomparator für einen möglichen indirekten Vergleich gegenüber der zVT dar.</p> <p>Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>			

Begründung für die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT für die Durchführung eines indirekten Vergleichs

Patientenpopulation E1/A1

Für einen indirekten Vergleich sollen nur Studien herangezogen werden, deren Patientenpopulation dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Linzagolix unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der verwendeten Studienmedikation der zVT entspricht.

Intervention E2/A2

Die Intervention muss in den einzuschließenden Studien der vom G-BA festgelegten zVT entsprechen. Die Verabreichung und Dosierung der medikamentösen Optionen der patientenindividuellen zVT muss in den einzuschließenden Studien den Angaben der Fachinformation entsprechen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie zu Studienbeginn soll entsprechend des Beratungsgesprächs am 11.11.2022 (Vorgangsnummer 2022-B-232) vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen (1).

Vergleichstherapie E3/A3

Im Rahmen der Recherche nach RCT mit Linzagolix für einen indirekten Vergleich wird Placebo als Brückenkomparator für einen möglichen indirekten Vergleich gegenüber der zVT identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1). Entsprechend werden für die Identifikation von in Frage kommenden RCT für die zVT nur Placebo-kontrollierte Studien berücksichtigt.

Endpunkte E4/A4

Im hier vorliegenden Dossier sollen nur Studien berücksichtigt werden, in deren Rahmen mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit erfasst wurde. Dabei ist eine Vergleichbarkeit der erfassten patientenrelevanten Endpunkte mit denen aus den verfügbaren Placebo-kontrollierten Linzagolix-Studien erforderlich, um für die Prüfung der Machbarkeit eines indirekten Vergleichs in Frage zu kommen.

Studientypen E5/A5

Die Nutzenbewertung soll auf Basis der bestverfügbaren klinischen Evidenz erfolgen. Daher sollen, falls möglich, ausschließlich RCT zur Bewertung des Zusatznutzens der Therapie mit Linzagolix berücksichtigt werden. Studien einer geringeren Evidenzstufe werden nicht herangezogen.

Publikationstyp E6/A6

Die Publikation muss die Kriterien des CONSORT-Statements mehrheitlich erfüllen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse und des Verzerrungspotenzials der Studie zu ermöglichen (siehe Anforderungen der VerFO (28)). Für einen indirekten Vergleich werden ausschließlich Studien berücksichtigt, für die Studienberichte, Volltextpublikationen oder ausführliche Ergebnisdarstellungen in Studienregistern vorliegen.

Studiendauer E7/A7

Da es sich in der hier vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung handelt, werden nur Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen als Grundlage der Nutzenbewertung herangezogen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten, wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Die Suche diente der Identifizierung von Studien, die einen Vergleich der Behandlung mit Linzagolix (Yselty®) und der von G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 11.11.2022 (Vorgangsnummer 2022-B-232) bestimmten zVT (1), einer *patientenindividuellen Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von:*

- *einer symptomorientierten Behandlung:*
 - *Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat*
 - *Gestagene unter Betrachtung 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*

im vorliegenden Anwendungsgebiet „erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen“ ermöglichen.

Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs formulierte der G-BA zudem folgende Anforderungen an eine der Nutzenbewertung zu Grunde zu legende Studie:

„Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie zu Studienbeginn sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen“ (1).

Daher wurde die Suche nach publizierten Ergebnissen zu relevanten randomisierten kontrollierten Studien zunächst auf die Behandlung mit Linzagolix (Yselty®) im Anwendungsgebiet Uterusmyome eingeschränkt (siehe Anhang 4-A1). Anschließend wurden die Suchtreffer manuell hinsichtlich eines möglichen Vergleiches mit den Behandlungsoptionen der als patientenindividuelle Therapie bestimmten zVT geprüft. Die Verabreichung und Dosierung der medikamentösen Optionen der patientenindividuellen zVT muss in den einzuschließenden

Studien den Angaben der Fachinformation entsprechen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie zu Studienbeginn soll entsprechend des Beratungsgespräches am 11.11.2022 (Vorgangsnummer 2022-B-232) vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen (1). Weitere Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in die Nutzenbewertung für die manuelle Sortierung der Suchtreffer sind in Tabelle 4-6 gelistet.

Zu Identifizierung randomisierter kontrollierter Studien, die die Behandlungsoptionen der patientenindividuellen zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet abbilden und sich über einen Brückenkomparator für die Durchführung eines indirekten Vergleichs eignen, wurde eine zweite bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (siehe Anhang 4-A2). Im Rahmen der Identifikation von relevanten Studien mit Linzagolix für einen indirekten Vergleich wird keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie vorgenommen, um Brückenkomparatoren, die für einen potentiellen indirekten Vergleich in Frage kommen, zu identifizieren. Im Rahmen dieser Recherche wird ausschließlich Placebo als Brückenkomparator für einen möglichen indirekten Vergleich gegenüber der zVT identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1). Folglich muss die Intervention in den einzuschließenden RCT für die zVT der vom G-BA festgelegten zVT entsprechen und Placebo die Vergleichstherapie sein. Die Verabreichung und Dosierung der medikamentösen Optionen der patientenindividuellen zVT muss in den einzuschließenden Studien den Angaben der Fachinformation entsprechen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Intervention zu Studienbeginn soll entsprechend des Beratungsgespräches am 11.11.2022 (Vorgangsnummer 2022-B-232) vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen (1). Weitere Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in die Nutzenbewertung für die nachfolgende manuelle Sortierung der Suchtreffer sind in Tabelle 4-7 und Tabelle 4-8 gelistet.

Beide Recherchen erfolgten am 05.07.2024. Nach Maßgabe der Modulvorlage des G-BA wurden die Suchen in den Literaturdatenbanken Medline und Embase über die Suchoberfläche ProQuest/Dialog sowie in der Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials* über die Suchoberfläche *Cochrane Library* durchgeführt.

Für jede Datenbank wurden die Suchstrategien und Suchbegriffe angewendet, die in Anhang Anhang 4-A beschrieben sind. Zur Erfüllung der Ziele der jeweiligen Recherchen, wurden die Suchstrategien durch Verwendung einer Sammlung verwandter Suchbegriffe für jede Datenbank angepasst. Es wurde jeweils eine Kombination von Freitext- und Schlagwörtern verwendet. Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1 dargestellt. Anhang 4-C enthält die die Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Für die Identifikation von relevanten Studien für die Nutzenbewertung von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die Studiensuche in Studienregistern gemäß den Vorgaben der Modulvorlage des G-BA durchgeführt. Die Suche diente der Identifizierung von Studien, die einen Vergleich der Behandlung mit Linzagolix (Yselty®) und der von G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 11.11.2022 (Vorgangsnummer 2022-B-232) bestimmten zVT ermöglichen und folgte der gleichen Rationale wie die bibliografische Literaturrecherche (siehe Abschnitt 4.2.3.2).

Eine erste Registersuche diente der Identifikation von relevanten randomisierten kontrollierten Studien mit der Intervention Linzagolix (Yselty®) (siehe Anhang 4-B1). Zur Identifizierung randomisierter kontrollierter Studien, die die Behandlungsoptionen der patientenindividuellen zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet abbilden und sich über einen Brückenkomparator für die Durchführung eines indirekten Vergleichs eignen, wurde eine zweite Registersuche durchgeführt (siehe Anhang 4-B2). Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in die Nutzenbewertung für die nachfolgende manuelle Sortierung der Suchtreffer sind in Tabelle 4-6/Tabelle 4-7 und Tabelle 4-8 gelistet.

Die Recherche in Studienregistern erfolgte am 10.07.2024 in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>), Europäisches Register klinischer Studien (EU-CTR, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>) und *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, <http://apps.who.int/trialsearch/>).

Alle identifizierten, ausgeschlossenen Studien sowie die jeweiligen Ausschlussgründe sind in Anhang 4-D dargestellt.

Für *Clinical Data* (Suchportal der European Medicines Agency) und das AMIS wurde eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden am 19.07.2024 durchgeführt. Hierzu wurde nach den Schlagwörtern „PRIMROSE“, „NCT03070899“ und „NCT03070951“ (*Clinical Data*) bzw. „Linzagolix“ und „Yselty“ (AMIS) gesucht, um weitere Einträge zu den zuvor identifizierten Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 zu finden.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Am 31.07.2024 wurde auf der Website des G-BA eine Suche durchgeführt, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen. Hierzu wurde nach den Schlagworten „Linzagolix“, „Yselty“, „NCT03070899“, „NCT03070951“ und „PRIMROSE“ gesucht, um Einträge zu den über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 zu finden. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliografische Literaturrecherche

Die Suchtreffer der systematischen Literaturrecherche wurden gesammelt abgelegt und doppelte Einträge wurden entfernt. Anschließend wurden sie hinsichtlich ihrer potenziellen Relevanz für die Nutzenbewertung von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet mittels der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) in mehreren Schritten selektiert: Zunächst wurden Einträge ausgeschlossen, bei denen bereits über Titel und Abstract eine Relevanz eindeutig ausgeräumt werden konnte. Anschließend wurden Treffer, die über das Titel- und Abstract-Screening nicht ausgeschlossen werden konnten, im Volltext gesichtet. Diese Schritte wurden von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Eine mögliche Abweichung der Einschätzung beider Personen wurde durch Diskussion geklärt, bis ein Konsens gebildet und entsprechend dokumentiert werden konnte. Im Anschluss an das Volltextscreening wurde eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien erstellt. Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Studien sind in Anhang 4-C dargestellt. Der Auswahlprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die Suchtreffer aus der Registersuche wurden gesammelt abgelegt und von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien sortiert. Eine mögliche Abweichung der Einschätzung beider Personen wurde durch Diskussion geklärt, bis ein Konsens gebildet und entsprechend dokumentiert werden konnte. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund ist in Anhang 4-D dargestellt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Gemäß Vorgaben des G-BA (28, 29), wird das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien sowohl auf Studienebene als auch endpunktspezifisch eingeschätzt und in Anhang 4-F detailliert dargestellt. Die Einschätzung beruht wie in Anhang 4-F angegeben auf dem Abgleich von Informationen aus Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Einträgen in Studienregistern. Eine zusammenfassende Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Studienebene findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.2 und auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1.3.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 wird gemäß Vorgaben des G-BA im Abschnitt 4.3.1 und den dazugehörigen Anhängen dargestellt. Als randomisierte kontrollierte Studien höchster Qualität erfolgt dies für beide Studien nach den Anforderungen des CONSORT-Statements in Anhang 4-E. Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden die Studienprotokolle, der Statistische Analyseplan sowie die jeweiligen Studienberichte herangezogen (2-10).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur

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

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

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

Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Ableitung des medizinischen Nutzens von Linzagolix zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter erfolgt anhand der randomisierten, kontrollierten, doppelt-verblindeten Phase-III-Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2. Tabelle 4-9 enthält eine Kurzübersicht der eingeschlossenen Studien.

Tabelle 4-9: Kurzübersicht der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Anzahl Patientinnen	Region	Studiendauer (Behandlung)
PRIMROSE 1	Phase III RCT Wirksamkeit und Sicherheit Komparator: Placebo	Randomized Set N = 574 FAS N = 511 SAF N = 526 Woche 52 FAS N = 331 Woche 52 SAF N = 336	USA	Behandlungsdauer: 52 Wochen Follow-Up: Bis Woche 76 In Woche 24 wechselte die Hälfte der Patientinnen des Kontrollarms zur Behandlung mit Linzagolix 200 mg + ABT. In Woche 24 wechselten alle Patientinnen von der Behandlung mit Linzagolix 200 mg zur Behandlung mit 200 mg Linzagolix + ABT.
PRIMROSE 2	Phase III RCT Wirksamkeit und Sicherheit Komparator: Placebo	Randomized Set N = 535 FAS N = 501 SAF N = 526 Woche 52 FAS N = 419 Woche 52 SAF N = 421	Europa & USA	Behandlungsdauer: 52 Wochen Follow-Up: Bis Woche 76 In Woche 24 wechselten alle Patientinnen des Kontrollarms zur Behandlung mit Linzagolix 200 mg + ABT. In Woche 24 wechselten alle Patientinnen von der Behandlung mit Linzagolix 200 mg zur Behandlung mit 200 mg Linzagolix + ABT.
Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; mg: Milligramm; N: Anzahl der Studienteilnehmerinnen in der Analyse-Population; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SAF: Safety Analysis-Set; USA: Vereinigte Staaten von Amerika.				

Die in den eingeschlossenen Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 zu Studienbeginn erhobenen demografischen und krankheitsbezogenen Patientencharakteristika sind in Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 gelistet. Die entsprechenden Baseline-Werte werden in dem dafür vorgesehenen Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Tabelle 4-10: Patientencharakteristika der zu bewertenden Studie PRIMROSE 1

Charakteristikum	PRIMROSE 1
<i>Demografische Charakteristika</i>	
Ethnie (n, %)	Schwarz oder afroamerikanisch Kaukasisch Asiatisch Indianische oder aus Alaska stammende Bevölkerungsgruppen Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner Andere
Ethnizität (n, %)	Hispanoamerikanisch oder Latino Nicht Hispanoamerikanisch oder Latino Keine Angabe
Stratifizierungsfaktor Ethnie (n, %)	Schwarz oder afroamerikanisch
	Andere
Alter (Jahre)	<i>Nicht kategorial</i>
Gewicht (kg)	<i>Nicht kategorial</i>
BMI (kg/m ²)	<i>Nicht kategorial</i>
<i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>	
Zeit seit Diagnose (Jahre)	<i>Nicht kategorial</i>
Hauptsymptome (n, %)	Schwere menstruelle Blutungen Ungewöhnlich lange Menstruationsdauer Abnormale Blutungen zwischen Zyklen Abdominaler Druck Abdominaler Schmerz Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs Erhöhte Harnfrequenz Schmerz im unteren Rückenbereich Unfruchtbarkeit
Vorherige medikamentöse Therapie der Uterusmyome (n, %)	Ja Nein
Vorherige Operationen aufgrund von Uterusmyomen (n, %)	Ja Nein

Charakteristikum	PRIMROSE 1
Geplante Operation innerhalb der folgenden 6 Monate (n, %)	Ja Nein
Am besten geeignete Operation, wenn die Patientin nicht an einer klinischen Studie teilnehmen würde (n, %)	Hysterektomie Fehlend Laparotomisch Laparoskopisch Vaginal Myomektomie Fehlend Laparotomisch Laparoskopisch Hysteroskopisch Embolisation der Gebärmutterarterie Endometriumablation Andere Keine
Durchschnittliche Dauer vorheriger Menstruationszyklen (Tage)	<i>Nicht kategorial</i>
Ausgangswert MBL (ml)	<i>Nicht kategorial</i>
Dicke des Endometriums (mm)	<i>Nicht kategorial</i>
Kalkuliertes Uterusvolumen (cm ³)	<i>Nicht kategorial</i>
Gesamtes Uterusmyomvolumen (cm ³)	<i>Nicht kategorial</i>
FIGO Klassifizierung von 0, 1 oder 2 bei mindestens einem Myom (n, %)	Ja Nein
Systolischer Blutdruck (mmHg)	<i>Nicht kategorial</i>
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	<i>Nicht kategorial</i>
Herzfrequenz (Schläge/Minute)	<i>Nicht kategorial</i>
QTcF Intervall (ms)	<i>Nicht kategorial</i>
Hämoglobinkonzentration (g/dl)	<i>Nicht kategorial</i>
Hämoglobin Kategorie auf Basis der Schwellenwertes 10 (g/dl)	< 10 ≥ 10
Hämoglobinkategorie auf Basis des Schwellenwertes 12 (g/dl)	< 12 ≥ 12
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; cm: Zentimeter; dl: Deziliter; FIGO: <i>International Federation of Gynaecology and Obstetrics</i> ; g: Gramm; kg: Kilogramm; m: Meter; MBL: menstrueller Blutverlust; ml: Milliliter; mm: Millimeter; mmHg: Torr/Millimeter-Quecksilbersäule; ms: Millisekunden; n: Anzahl der Patientinnen; QTcF: nach Fridericia-Formel frequenzkorrigierte QT-Zeit.	

Tabelle 4-11: Patientencharakteristika der zu bewertenden Studie PRIMROSE 2

Charakteristikum	PRIMROSE 2
<i>Demografische Charakteristika</i>	
Alter (Jahre)	<i>Nicht kategorial</i>
Ethnizität (n, %)	Hispanoamerikanisch oder Latino Nicht Hispanoamerikanisch oder Latino Keine Angabe
Ethnie (n, %)	Schwarz oder afroamerikanisch Kaukasisch
Stratifizierungsfaktor Ethnie (n, %)	Schwarz oder afroamerikanisch
	Andere
Gewicht (kg)	<i>Nicht kategorial</i>
BMI (kg/m ²)	<i>Nicht kategorial</i>
<i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>	
Zeit seit Diagnose (Jahre)	<i>Nicht kategorial</i>
Hauptsymptome (n, %)	Schwere menstruelle Blutungen Ungewöhnlich lange Menstruationsdauer Abnormale Blutungen zwischen Zyklen Abdominaler Druck Abdominaler Schmerz Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs Erhöhte Harnfrequenz Schmerz im unteren Rückenbereich Unfruchtbarkeit
Vorherige oder begleitende Medizin bei Uterusmyomen (n, %)	Ja
Vorherige oder begleitende Operationen / Therapien bei Uterusmyomen (n, %)	Ja
Erfordert eine Operation innerhalb von 6 Monaten nach der Einverständniserklärung, unabhängig von der Behandlung (n, %)	Ja

Charakteristikum	PRIMROSE 2
Am besten geeignete Operation, wenn die Patientin nicht an einer klinischen Studie teilnehmen würde (n, %)	Hysterektomie Laparotomie Laparoskopie Vaginal Myomektomie Laparotomie Laparoskopie Hysteroskopie Embolisation der Gebärmutterarterie Endometriumablation MRgFUS/HIFU Andere Keine
Durchschnittliche Dauer vorheriger Menstruationszyklen (Tage)	<i>Nicht kategorial</i>
Ausgangswert MBL (ml)	<i>Nicht kategorial</i>
Dicke des Endometriums (mm)	<i>Nicht kategorial</i>
Kalkuliertes Uterusvolumen (cm ³)	<i>Nicht kategorial</i>
Gesamtes Uterusmyomvolumen (cm ³)	<i>Nicht kategorial</i>
FIGO Klassifizierung von 0, 1, oder 2 bei mindestens einem Myom (n, %)	Ja Nein
Systolischer Blutdruck (mmHg)	<i>Nicht kategorial</i>
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	<i>Nicht kategorial</i>
Herzfrequenz (Schläge/Minute)	<i>Nicht kategorial</i>
QTcF Intervall (ms)	<i>Nicht kategorial</i>
Hämoglobinkonzentration (g/dl)	<i>Nicht kategorial</i>
Hämoglobinkategorie auf Basis des Schwellenwertes 10 (g/dl)	< 10
	≥ 10
Hämoglobinkategorie auf Basis des Schwellenwertes 12 (g/dl)	< 12
	≥ 12
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; cm: Zentimeter; dl: Deziliter; FIGO: <i>International Federation of Gynaecology and Obstetrics</i> ; g: Gramm; HIFU: hochintensiver fokussierter Ultraschall; kg: Kilogramm; m: Meter; MBL: menstrueller Blutverlust; ml: Milliliter; mm: Millimeter; mmHg: Torr/Millimeter-Quecksilbersäule; MRgFUS: Magnetresonanztomographie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie; ms: Millisekunden; n: Anzahl der Patientinnen; QTcF: nach Fridericia-Formel frequenzkorrigierte QT-Zeit.	

4.2.5.2.2 Analysezeitpunkte

Die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 sind abgeschlossen. Die Analyse der Studiendaten erfolgte planmäßig getrennt nach Studienphasen. Für beide Studien liegen Ergebnisse für jeweils drei Analysezeitpunkte vor:

1. Analyse in Woche 24

Die erste präspezifizierte Analyse umfasst den Zeitraum von Behandlungsbeginn bis Woche 24. Sie wurde für die Studie PRIMROSE 1 durchgeführt, nachdem alle Patientinnen Woche 24 nach Behandlungsbeginn abgeschlossen hatten. Für die Studie PRIMROSE 2 wurde zunächst von einem unverblindeten Team, welches nicht an der Durchführung der Studie, der Randomisierung oder der Interpretation der Ergebnisse oder der Berichterstattung über diese Studie beteiligt war, eine Analyse durchgeführt, nachdem alle Patientinnen Woche 24 nach Behandlungsbeginn abgeschlossen hatten. Die maßgebliche Analyse der Ergebnisse zu Woche 24, welche auch in die Berichterstattung des CSR einfluss, wurde erst durchgeführt, nachdem alle Patientinnen Woche 52 nach Behandlungsbeginn abgeschlossen hatten.

PRIMROSE 1: 14.04.2020 (letzte Woche 24 Studienvisite)

PRIMROSE 2: 20.05.2020 (letzte Woche 52 Studienvisite)

2. Analyse in Woche 52

Die zweite präspezifizierte Analyse umfasst den Zeitraum von Woche 24 bis Woche 52 und wurde durchgeführt, nachdem alle Patientinnen Woche 52 nach Behandlungsbeginn abgeschlossen hatten.

PRIMROSE 1: 06.10.2020 (letzte Woche 52 Studienvisite)

PRIMROSE 2: 20.05.2020 (letzte Woche 52 Studienvisite)

3. Analyse in Woche 76

Die dritte präspezifizierte Analyse umfasst die behandlungsfreie Follow-up Periode von Woche 52 bis Woche 76 und wurde durchgeführt, nachdem alle Patientinnen Woche 76 nach Behandlungsbeginn abgeschlossen hatten.

PRIMROSE 1: 25.03.2021 (letzte Woche 76 Studienvisite)

PRIMROSE 2: 07.09.2020 (letzte Woche 76 Studienvisite)

Im vorliegenden Dossier werden für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für alle relevanten Endpunkte primär die Ergebnisse der Analysen zu Woche 24 dargestellt, da zu diesem Zeitpunkt in beiden Studien eine vergleichende Analyse gegenüber dem Kontrollarm gegeben ist. Zur Darstellung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Linzagolix werden zudem für die jeweiligen Hauptanalysen der patientenrelevanten Endpunkte die Ergebnisse bis Woche 52 deskriptiv ergänzend berichtet. Die Ergebnisse der behandlungsfreien Follow-up Periode bis Woche 76 sind im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.

4.2.5.2.3 Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der erhobenen Endpunkte

Für die Nutzenbewertung von Linzagolix wurden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben (siehe Tabelle 4-12).

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Studienendpunkt	Operationalisierung in PRIMROSE 1 & PRIMROSE 2
Mortalität	Todesfälle	<i>Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst</i>
Morbidität	Reduktion schwerer menstrueller Blutungen	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patientinnen mit Reduktion schwerer menstrueller Blutungen • Zeit bis zur Reduktion schwerer menstrueller Blutungen • Tatsächlicher MBL • Anzahl der Blutungstage
	Amenorrhoe	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe • Zeit bis zur Amenorrhoe
	Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Hämoglobinkonzentration anämischer Patientinnen im Vergleich zum Ausgangswert • Änderung der Hämoglobinkonzentration anämischer Patientinnen nach Kategorie
	Schmerz	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patientinnen mit einer Pain NRS Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite • Veränderung der Schmerzen im Vergleich zum Ausgangswert
	PGI-I	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patientinnen mit einem PGI-I von 1 oder 2 Punkten • Ausmaß der Veränderung gemäß PGI-I
	UFS-QoL Symptom Severity Score	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung im UFS-QoL Symptom Severity Score um mindestens 15 % der Skalenspannweite • Veränderung im UFS-QoL Symptom Severity Score im Vergleich zum Ausgangswert
	EQ-5D VAS	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung in der EQ-5D VAS um mindestens 15 % der Skalenspannweite • Veränderung in der EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert

Kategorie	Studienendpunkt	Operationalisierung in PRIMROSE 1 & PRIMROSE 2
	Reduktion des Myom- und Uterusvolumens ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des Myomvolumens • Reduktion des Uterusvolumens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	UFS-QoL Gesamtscore	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung im UFS-QoL Gesamtscore um mindestens 15 % der Skalenspannweite • Veränderung im UFS-QoL Gesamtscore im Vergleich zum Ausgangswert
Sicherheit und Verträglichkeit	Unerwünschte Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten UE <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE ○ Schwere UE ○ Schwerwiegende UE ○ UE, die zum Therapieabbruch führen • UE nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE mit einer Häufigkeit von ≥ 10 %, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind ○ Schwere UE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 %, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind ○ Schwerwiegende UE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 %, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind ○ UE, die zum Therapieabbruch führen
	Reduktion der Knochenmineraldichte ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert • Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert
<p>Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Visuelle Analog Skala; MBL: menstrueller Blutverlust; NRS: Numerische Bewertungsskala; PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; UFS-QoL: Uterine Fibroid Quality of Life. a: Ergänzend dargestellter klinisch relevanter Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p>		

Mortalität

Die Bewertung der Mortalität stellt grundsätzlich eine patientenrelevante Zielgröße dar. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen. Es handelt sich nicht um eine tödlich verlaufende Erkrankung, die Lebenserwartung betroffener Frauen ist i. d. R. nicht relevant eingeschränkt. Entsprechend hat die Bewertung der Mortalität im vorliegenden Anwendungsgebiet eine untergeordnete klinische Relevanz.

Der Einfluss der Behandlung mit Linzagolix auf die Mortalität wurde in den Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 nicht als eigenständiger Endpunkt, jedoch im Rahmen der Erfassung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führen, erhoben. Weder in der Studie PRIMROSE 1, noch in der Studie PRIMROSE 2, traten Indikations- oder Medikations-bedingte Todesereignisse auf.

Morbidität

Uterusmyome gehen mit zahlreichen relevanten körperlichen Symptomen einher. Zur Darstellung der Morbidität werden die patientenrelevanten Endpunkte *Reduktion schwerer menstrueller Blutungen, Amenorrhoe, Schmerz, UFS-QoL Symptom Severity Score, und EQ-5D VAS* in diesem Dossier berichtet. Die Endpunkte *Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen* und *Reduktion des Myom- und Uterusvolumens* werden als klinisch relevante Endpunkte ergänzend dargestellt.

Im Folgenden werden die einzelnen Endpunkte der Morbidität dargestellt:

Reduktion schwerer menstrueller Blutungen

Patientenrelevanz

Das häufigste Symptom bei Patientinnen mit Uterusmyomen sind außergewöhnlich schwere menstruelle Blutungen (Hypermenorrhoe), die zu einem hohen Blutverlust führen (12, 25). Während der physiologische menstruelle Blutverlust (*menstrual blood loss*, MBL) durchschnittlich weniger als 40 ml beträgt, verlieren Patientinnen mit Uterusmyomen regelmäßig über 80 ml Blut pro Menstruationszyklus (30, 31). Dauerhafte und/oder wiederkehrende Hypermenorrhoe kann so zu einer sekundären Anämie führen, welche mit Müdigkeit und körperlicher Schwäche (Fatigue) einhergehen kann (13, 32). Das schränkt die Lebensqualität der Patientinnen ein (33). Schwere menstruelle Blutungen aufgrund von Uterusmyomen haben somit eine hohe Krankheitslast und daher einen dringenden Therapiebedarf. Auch das IQWiG sieht laut der Informationsbroschüre „Myome der Gebärmutter“ in der Reduktion von schwerem menstruellem Blutverlust bis hin zur Normalisierung des Blutungsvolumens ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung von Uterusmyomen (34, 35). Der G-BA stimmte im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2020-B-255) (36) zu, dass verlängerte und/oder starke Regelblutungen einen patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Indikation darstellen (36). Zudem haben sowohl IQWiG als auch G-BA den patientenrelevanten Endpunkt Reduktion des MBL-Volumens bereits in einem anderen Verfahren zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens in der vorliegenden Indikation herangezogen (11, 37).

Operationalisierung

Der tägliche MBL wurde kontinuierlich durch die gängige alkalische Hämatin (AH)-Methode ermittelt. Diese wurde unter fachärztlicher Aufsicht durchgeführt und ist etablierter Goldstandard zur Messung von menstruellen Blutungen (38). Den Patientinnen wurden Tampons und Binden zur Verfügung gestellt, die für die Verwendung mit dieser Methode validiert waren. Die Patientinnen wurden angewiesen, diese validierten Hygieneprodukte während der gesamten Studie zu verwenden. Falls die Studienteilnehmerinnen entweder nicht in der Lage waren oder es vorzogen, die validierten Hygieneprodukte nicht zu verwenden; durften sie nicht validierte Produkte benutzen. Benutzte Hygieneprodukte mussten innerhalb von 3 Wochen von den Studienteilnehmerinnen an das zuständige Labor versandt werden.

Um die Adhärenz der Patientinnen zu überprüfen, füllten die Patientinnen einen täglichen elektronischen Fragebogen zum Auftreten und Ausmaß ihrer menstruellen Blutungen aus. Diese Tagebucheinträge wurden darüber hinaus für zwei Sensitivitätsanalysen unter Verwendung verschiedener Imputationsmethoden zur Behandlung fehlender Daten für diesen Endpunkt verwendet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Folgende Skala wurde im Fragebogen verwendet:

1. *None: No bleeding or spotting* |
Keine Blutung: Keine Blutung oder Schmierblutung
2. *Spotting: Blood loss not requiring sanitary protection (except for panty liners)* |
Schmierblutungen: Blutverlust, der keinen Hygieneschutz erfordert (außer bei Slipeinlagen)
3. *Bleeding: Blood loss requiring sanitary protection (tampons or pads)* |
Blutung: Blutverlust, der einen Hygieneschutz erfordert (Tampons oder Binden)
4. *Heavy Bleeding: Heavy blood loss requiring sanitary protection (tampons or pads), for example:* |
Starke Blutung: Starker Blutverlust, der einen Hygieneschutz (Tampons oder Binden) erfordert, zum Beispiel:
 - *Need for double protection to manage menstrual bleeding* |
Notwendigkeit eines doppelten Schutzes zur Bewältigung der Menstruationsblutung
 - *Menstrual bleeding accompanied by sensation of “gushing” or “flooding”* |
Menstruationsblutung, die mit einem Gefühl von "Schwall" oder "Überschwemmung" einhergeht
 - *Soaking one pad and/or tampon or more per hour for 3 or more consecutive hours* |
Einweichen einer Binde und/oder eines Tampons oder mehr pro Stunde für 3 oder mehr aufeinanderfolgende Stunden
 - *Needing to change the tampon or pad at night or soiling bedclothes* |
Notwendigkeit, das Tampon oder die Binde nachts zu wechseln oder Verschmutzen der Bettwäsche

Als zentrales Einschlusskriterium musste der MBL in der Screening-Phase während der ersten 8 Tage von zwei Menstruationszyklen > 80 ml betragen. Wenn der MBL während der ersten 8 Tage des ersten Menstruationszyklus ≤ 80 ml betrug, weil nicht wie vorgesehen tägliche Hygieneartikel eingesendet wurden oder diese nicht angekommen waren, konnte die Patientin erneut untersucht werden. Der MBL-Wert der Screening-Phase (Baseline) wurde dann auf der Grundlage der anschließenden beiden Menstruationszyklen ermittelt, wobei er den Blutverlust eines gesamten Menstruationszyklus berücksichtigt und nicht nur auf die ersten 8 Tage entsprechend dem Einschlusskriterium Bezug nimmt.

Der Endpunkt *Reduktion schwerer menstrueller Blutungen* wird anhand der folgenden Analysen erhoben:

- *Anteil der Patientinnen mit Reduktion schwerer menstrueller Blutungen*

Die Reduktion schwerer menstrueller Blutungen war definiert als ≤ 80 ml MBL und ≥ 50 % Reduktion zu Woche 24 bzw. Woche 52 im Vergleich zu dem Baseline-Wert der Patientinnen zu Studienbeginn. Nur bei Erfüllung beider Kriterien wurden Patientinnen als Responder betrachtet. Der in der Analyse berücksichtigte MBL-Wert zu Woche 24 bzw. Woche 52 bezog sich auf das letzte 28-Tage-Intervall vor der jeweiligen Visite.

- *Zeit bis zur Reduktion schwerer menstrueller Blutungen*

Die Zeit bis zu einer erfolgreichen Reduktion schwerer menstrueller Blutungen war definiert als die Anzahl der Tage von Behandlungsbeginn bis zu dem ersten Tag, an dem die Patientin eine Reduktion der menstruellen Blutungen aufwies. Der erste Tag, an dem die Patientin eine Reduktion der menstruellen Blutungen aufwies, war definiert als erster Tag eines jeglichen 28-Tage-Intervalls, in dem ≤ 80 ml MBL und ≥ 50 % Reduktion des MBL im Vergleich zu dem Baseline-Wert der Patientinnen zu Studienbeginn erreicht wurde. Dabei handelt es sich somit nicht um fest definierte Intervalle, d. h. ein erstes Intervall musste nicht zu Tag 1 beginnen und der letzte Tag des Intervalls richtete sich demnach am tatsächlichen Beginn des variabel startenden 28-Tage-Intervalls aus (das primäre Intervall konnte z. B. von Tag 1 bis Tag 28, Tag 2 bis Tag 29 oder Tag 3 bis Tag 30, usw. andauern). Der erste Tag eines solchen 28-Tage-Intervalls als primäres Intervall wurde nur dann in der Analyse betrachtet, wenn auch alle nachfolgenden 28-Tage-Intervalle ebenfalls diese Kriterien für einen reduzierten MBL erfüllten.

- *Tatsächlicher MBL*

Der tatsächliche MBL wurde auf Basis des gemessenen MBL für jedes fest definierte 28-Tage-Intervall (d. h. von Tag 1 bis Tag 28, Tag 29 bis Tag 56 usw.) von Behandlungsbeginn bis Woche 24 sowie fortlaufend bis Woche 52 ermittelt. Zusätzlich dazu wurde das letzte 28-Tage-Intervall vor Woche 24 sowie vor Woche 52 separat ermittelt. Patientinnen wurden für ein Intervall nur inkludiert, wenn sie den täglichen Fragebogen zum Auftreten und Ausmaß ihrer menstruellen Blutungen bis zum Ende des Intervalls ausgefüllt hatten.

- *Anzahl der Blutungstage*

Die Anzahl der Tage mit menstruellem Blutverlust wurde auf Basis der Tage mit MBL für jedes fest definierte 28-Tage-Intervall (d. h. von Tag 1 bis Tag 28, Tag 29 bis Tag 56 usw.) von Behandlungsbeginn bis Woche 24 sowie fortlaufend bis Woche 52 ermittelt. Zusätzlich wurde das jeweilige 28-Tage-Intervall direkt vor der Visite zu Woche 24 sowie zu Woche 52 separat ermittelt. Die durchschnittliche Anzahl der Tage mit MBL, die während der ersten beiden aufeinanderfolgenden Menstruationszyklen während der Screening-Phase gemessen wurden, wurden ebenfalls zusammengefasst und zur Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert verwendet. Wenn für einen bestimmten Tag keine Daten der AH-Methode aus dem Zentrallabor vorlagen, wurde davon ausgegangen, dass es keine Blutung gab/kein Blutverlust an diesem Tag vorlag. Patientinnen wurden für ein Intervall nur inkludiert, wenn sie den täglichen Fragebogen zum Auftreten und Ausmaß ihrer menstruellen Blutungen vollständig bis zum Ende des Intervalls ausgefüllt hatten.

Validität

Die in der Messung dieses Endpunkts genutzte AH-Methode ist bereits seit 1964 für die Ermittlung von MBL validiert und gilt bis heute als Goldstandard (31, 39). Dabei ist die AH-Methode insbesondere bekannt für genaue, belastbare Ergebnisse (38, 40, 41). Die AH-Methode ist somit eine anerkannte, objektive und adäquate Methode zur quantitativen Messung des Blutgehalts von benutzten Hygieneartikeln (Tampons und Binden). Ihre Anwendung zur Messung des MBL in klinischen Studien wird von den regulatorischen Behörden empfohlen/gefordert.

Die Verwendung der AH-Methode sowie die Definition der klinisch relevanten Reduktion von MBL (≤ 80 ml menstruellem Blutverlust und ≥ 50 % Reduktion im Vergleich zum Baseline-Wert) wurden bereits im Rahmen einer Nutzenbewertung vom IQWiG und G-BA als valide anerkannt (11, 37).

Folglich ist die Validität der Analysen für den Endpunkt *Reduktion schwerer menstrueller Blutungen* gegeben.

Amenorrhoe

Patientenrelevanz

Wie für den Endpunkt *Reduktion schwerer menstrueller Blutungen* beschrieben, schränken schwere menstruelle Blutungen den Alltag und die Lebensqualität von Patientinnen deutlich ein. Sie werden als sehr belastend empfunden und führen mitunter auch zu Krankenhauseinweisungen bzw. sind behandlungsrelevant (33, 42). Amenorrhoe ist insofern patientenrelevant, als dass sie die Symptomlast durch die starken und anhaltenden Blutungen für die Patientinnen spürbar reduziert, was einer Wiedergewinnung der durch die Hypermenorrhoe und Uterusmyome reduzierten Lebensqualität entspricht und den Patientinnen die Krankheitslast nimmt. Eine Reduktion schwerer menstrueller Blutungen bis hin zum Zustand einer Amenorrhoe, der maximal möglichen Reduktion des MBL, ist daher für Patientinnen und Ärzte bei der Wahl der Behandlung von besonderem Interesse und stellt ein Therapieziel dar.

Auch der G-BA betrachtet Blutungsfreiheit in den Tragenden Gründen zum Beschluss über eine Richtlinie zur Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms als patientenrelevantes Kriterium zur Entscheidung über eine Krankenhausentlassung (43). Darüber hinaus hat der G-BA den Endpunkt Amenorrhoe in einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevanten Endpunkt zur Bewertung des Zusatznutzens anerkannt (11, 26).

Operationalisierung

Die Induktion einer Amenorrhoe durch die Behandlung mit Linzagolix wurde anhand der eingesandten Hygieneprodukte mittels der gängigen AH-Methode bestimmt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2 Reduktion schwerer menstrueller Blutungen). Der Endpunkt *Amenorrhoe* wird anhand der folgenden Analysen erhoben:

- *Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe*

Per Definition lag eine Amenorrhoe vor, wenn keine Daten aus der AH-Methode aus dem Zentrallabor oder ein Blutvolumen unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze des Labors über einen Zeitraum von mindestens 35 Tagen vorlagen und keine Blutungen nach diesem Zeitraum bis zum Zeitpunkt der Analyse auftraten.

- *Zeit bis zur Amenorrhoe*

Die Zeit bis zur Amenorrhoe wurde definiert als die Anzahl der Tage vom ersten Studientag bis zum ersten Tag, an dem die Patientin mindestens 35 Tage lang keine menstruelle Blutung (wie oben definiert) hatte, und nach diesem Zeitraum bis zum Zeitpunkt der jeweiligen Analyse auch keine weitere Blutung auftrat. Die Zeit bis zur Amenorrhoe wird dann definiert als der erste Tag, nach dem für mehr als 35 Tage bis zum Ende der Behandlung innerhalb jedes Behandlungszeitraums keine Blutung auftrat, bewertet anhand der Patiententagebuchdaten ab dem Datum der ersten Behandlungsdosis. Als Datum für die Amenorrhoe galt der erste Tag des 35-Tage-Intervalls ohne Rückgabe von Hygieneprodukten oder mit einem Blutungsvolumen unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze nach der AH-Methode.

Validität

Das Vorliegen einer Amenorrhoe wird mittels der objektiven und adäquaten AH-Methode bestimmt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2 Reduktion schwerer menstrueller Blutungen). Mit der Verwendung der 35-Tage-Zeitspanne wird sichergestellt, dass ein gesamter Menstruationszyklus der Patientin mit eingeschlossen ist (44).

Folglich ist die Validität der Analysen für den Endpunkt *Amenorrhoe* gegeben.

Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen

Klinische Relevanz

Schwere menstruelle Blutungen bei Patientinnen mit Uterusmyomen und der damit einhergehende, anhaltend hohe Blutverlust können zu einer sekundären Anämie (Hämoglobin-(Hb)-konzentration im Blut < 12 g/dl) führen, welche mit Müdigkeit und körperlicher Schwäche einhergeht (13, 32). Erhöhungen und Verbesserungen der Hb-Konzentration in anämischen Patientinnen sind daher klinisch relevant.

Der Endpunkt *Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen* wird als klinisch relevanter Endpunkt ergänzend dargestellt, um die Aussagen zum medizinischen Nutzen in der Gesamtschau zu unterstützen.

Operationalisierung

Anämische Patientinnen waren definiert als Studienteilnehmerinnen mit einem Hb-Ausgangswert von < 12 g/dl. Lag die Hb-Konzentration einer Patientin bei einer beliebigen Studienvisite (einschließlich Screening; die Hb-Konzentration musste beim Screening > 6 g/dl sein) unter 10 g/dl, sollte eine Eisensupplementierung verabreicht werden, bis die Hb-Konzentration der Patientin um mindestens 2 g/dl gestiegen war und über der unteren Grenze des Normalbereichs des Zentrallabors (12 g/dl) lag. Sobald der Normalwert erreicht war, sollte die Eisensupplementierung eingestellt werden. Die Hb-Konzentration wurde zum Screening und im Rahmen der Studienvisiten an Tag 1, sowie fortlaufend bei jeder monatlichen Visite bis hin zu Woche 64 gemessen.

Der Endpunkt *Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen* wird anhand der folgenden Analysen erhoben:

- *Veränderung der Hämoglobinkonzentration anämischer Patientinnen im Vergleich zum Ausgangswert*
- *Änderung der Hämoglobinkonzentration anämischer Patientinnen nach Kategorie*

Validität

Da schwere menstruelle Blutungen aufgrund von Uterusmyomen eine Anämie (Hb < 12 g/dl) auslösen können, ist das Messen der Hb-Level bei anämischen Patientinnen eine valide Methode, um Verbesserungen der Anämie zu messen (45). Dabei ist das Hb-Level ein valider und etablierter Laborparameter, der objektiven Grenzwerten unterliegt und dementsprechend keine subjektive Volatilität in der Interpretation zulässt.

Folglich ist die Validität der Analysen für den Endpunkt *Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen* gegeben.

Schmerz

Patientenrelevanz

Gemäß VerFO des G-BA gilt die Reduktion krankheitsbedingter Symptome als patientenrelevant und wird zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen (28). Neben schweren menstruellen Blutungen zählen Schmerzen zu den häufigsten Symptomen von Uterusmyomen (12, 25, 46). So zeigte eine Studie mit Patientinnen in den USA, dass mehr als 65 % der Studienteilnehmerinnen an Schmerzen im unteren Rücken und 63 % an Beckenschmerzen aufgrund von Uterusmyomen litten (13). Dauerhafte Schmerzen im Beckenbereich gehören zu den häufigsten klinischen Anzeichen für Myome und auch Schmerzen in Beinen und Rücken wurden als weit verbreitete Symptome identifiziert (12, 25, 47). Darüber hinaus zeigen Studien, dass deutlich verstärkte Schmerzen, besonders im Beckenbereich, bei Patientinnen mit Myomen während des gesamten Menstruationszyklus und während des Geschlechtsverkehrs auftreten (25) und eines der am stärksten beeinträchtigenden Symptome sind (12, 46, 48). Die anhaltenden, teilweise chronifizierten Schmerzen führen bei betroffenen Frauen zu erheblichen gesundheitlichen Problemen und als Resultat zu einer reduzierten Lebensqualität (12, 13). Daher ist die Patientenrelevanz für das Symptom Schmerz gegeben.

Auch der G-BA stimmte im Beratungsgespräch zu, dass Schmerzen einen patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Indikation darstellen (36). Folglich haben sowohl IQWiG als auch G-BA den patientenrelevanten Endpunkt *Schmerz* bereits in einem anderen Verfahren zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens in der vorliegenden Indikation herangezogen (11, 37).

Operationalisierung

Die Erhebung und Bewertung der krankheitsbedingten Schmerzen erfolgte anhand einer numerischen Bewertungsskala (*numerical rating scale*, NRS) mit elf Stufen von 0 bis 10 Punkten. Dabei entsprach kein Schmerz dem Wert 0 und denkbar stärkster Schmerz dem Wert 10. Schmerzen, die in der 11-Punkte-NRS mit einem Wert von 7 Punkten oder höher bewertet werden, sind als starke bis sehr starke Schmerzen einzustufen (49, 50). Der Endpunkt wurde über den gesamten Studienverlauf an Tag 1 in Woche 12, 24, 36, 52 und 64 erhoben. Die Patientinnen füllten die jeweilige NRS vor Ort während der Studienvsiste aus.

Der Endpunkt *Schmerz* wird anhand der folgenden Analysen erhoben:

- *Anteil der Patientinnen mit einer Pain NRS Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite*
- *Veränderung der Schmerzen im Vergleich zum Ausgangswert*

Das post hoc definierte Responsekriterium einer Verbesserung um genau 15 % der Skalenspannweite entspricht den Allgemeinen Methoden Version 7.0 des IQWiG sowie den Anforderungen der Dossievorlage (Anlage II.6 zum 5. Kapitel VerFO) des G-BA und bildet demnach hinreichend sicher eine für die Patientinnen spürbare Veränderung ab (18).

Validität

Die NRS ist ein weit verbreitetes, anerkanntes und validiertes Erhebungsinstrument zur Untersuchung von patientenberichteten Schmerzen (51-53). Für die Messung von menstruellen Schmerzen wurde die NRS ebenfalls validiert (54). Betrachtet man die NRS im Vergleich mit anderen Messinstrumenten so ist es deutlich reaktionsschneller als die *Visual Analogue Scale* (VAS) oder die *Verbal Rating Scale* (VRS) (55). Das Messinstrument wurde von IQWiG und G-BA bereits als valide anerkannt und die Verwendung der NRS wurde zum einen in Verbindung mit dem „*Brief Pain Inventory-Short Form*“ (56) und zum anderen auch einzeln zur Erhebung der Schmerzintensität von IQWiG und G-BA in Nutzenbewertungsverfahren herangezogen (37, 57). Der G-BA stimmte im Beratungsgespräch zu, dass eine patientenberichtete Erhebung von Schmerzen mittels NRS eine geeignete Methode darstellen kann (36).

Folglich ist die Validität der Analysen für den Endpunkt *Schmerz* gegeben.

Patient global impression of improvement (PGI-I)

Patientenrelevanz

Der PGI-I-Fragebogen ist ein einfacher, direkter und leicht zu handhabender globaler Index, der häufig verwendet wird, um das Ansprechen einer Erkrankung auf eine Therapie zu bewerten. Er besteht aus einer Skala, die aus einer einzigen Frage besteht, in der die Patientinnen gebeten werden anzugeben, wie stark sich ihr Gesundheitszustand im Vergleich zum Ausgangszustand verbessert oder verschlechtert hat. In den Studien PRIMROSE 1 und 2 wurde der PGI-I-Fragebogen verwendet, um die Einschätzung der Patientinnen zur Veränderung ihrer menstruellen Blutungen im Vergleich zur Situation vor Erhalt der Studienmedikation zu erheben. Die Patientinnen beantworteten mittels des PGI-I folgende Frage:

“During the last 4 weeks, how would you describe your menstrual/vaginal bleeding compared to before you started the study drug?” | *“Wie würden Sie Ihre Menstruations-/Vaginalblutung in den letzten 4 Wochen im Vergleich zu der Zeit vor Beginn des Studienmedikaments beschreiben?”*

Gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV G-BA ist „der Nutzen eines Arzneimittels [...] der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands [...]“. Die patientenberichtete Erfassung von Veränderungen im Krankheitszustand mittels PGI-I wird vom G-BA regelhaft als patientenrelevant erachtet (17, 36).

Operationalisierung

Das Instrument PGI-I wurde zur Erhebung der patientenberichteten Einschätzung der vaginalen/menstruellen Blutung im Vergleich zur Situation vor der Behandlung verwendet. Die Erhebungszeitpunkte waren Woche 12, 24, 36, 52 und 64. Dabei füllten die Patientinnen den jeweiligen Fragebogen vor Ort während der Studienvisite aus. Da die Veränderung zur Baseline erfragt wurde, fand keine Erhebung zu Studienbeginn statt.

Die Veränderung der vaginalen/menstruellen Blutungen seit Beginn der Behandlung wird auf einer 7-Punkte-Skala (Likert-Skala) angegeben:

1. *very much better* | sehr viel besser
2. *much better* | viel besser
3. *a little better* | ein wenig besser
4. *no change* | unverändert
5. *a little worse* | ein wenig schlechter
6. *much worse* | viel schlechter
7. *very much worse* | sehr viel schlechter

Eine niedrigere Punktzahl weist auf eine größere Symptomverbesserung hin.

Der Endpunkt *PGI-I* wird anhand der folgenden Analysen erhoben:

- Anteil der Patientinnen mit einem *PGI-I* von 1 oder 2 Punkten
- Ausmaß der Veränderung gemäß *PGI-I*

Skalenwerte von 1 oder 2 Punkten (14 % bzw. 28 % der Skalenspannweite) werden gemäß ihrer Definition (1 = *very much better* | sehr viel besser; 2 = *much better* | viel besser) als hinreichend sicher spürbare Verbesserung betrachtet und decken die vom IQWiG vorgegebene relevante Schwelle von 15 % ab (18).

Validität

Der *PGI-I* ist ein in verschiedenen Anwendungsgebieten validiertes Erhebungsinstrument und wird in klinischen Studien regelmäßig zur Erfassung der Veränderung des Gesundheitszustandes von Studienteilnehmern eingesetzt (14-16).

Unter vergleichbaren Bedingungen hat der G-BA den Endpunkt *PGI-I* bereits als hinreichend valide betrachtet und bei der Nutzenbewertung berücksichtigt (17). Bereits im Beratungsgespräch schätzte der G-BA die Erhebung der patientenrelevanten Einschätzung der Patientinnen zur Veränderung ihres Gesundheitszustandes per *PGI-I* grundsätzlich als geeignet ein (36).

Der *PGI-I* wurde auch vom IQWiG bereits bei der Nutzenbewertung berücksichtigt und vom G-BA in verschiedenen Indikationen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (58-60).

Folglich ist die Validität der Analysen für den Endpunkt *PGI-I* gegeben.

Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life (UFS-QoL) Symptom Severity Score

Patientenrelevanz

Um die Symptomschwere und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen zu erfassen, wurde der UFS-QoL-Fragebogen als patientenberichtetes Erhebungsinstrument verwendet. Anhand von 37 Fragen, die mittels einer 5-Punkte-Skala (Likert-Skala) beantwortet werden, werden ein *Symptom Severity Score* (8 Fragen) sowie ein Gesamtscore (6 Subskalen bestehend aus insgesamt 29 Fragen) errechnet (19). Der *Symptom Severity Score* erfasst die von

den Patientinnen berichtete Schwere krankheitsspezifischer Symptome (z. B. Schwere und Dauer der Blutung, Druckgefühl, Erschöpfung). Der Gesamtscore erfasst die von den Patientinnen berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität, die sich aus den krankheitsspezifischen Bereichen Besorgnis, Aktivität, Energie/Stimmung, Kontrolle, Selbstbewusstsein und sexuelle Funktion zusammensetzt (weitere Ausführungen zum Gesamtscore siehe Abschnitt UFS-QoL Gesamtscore zur Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weiter unten).

Gemäß VerfO des G-BA gilt die Reduktion krankheitsbedingter Symptome als patientenrelevant und wird zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen (28). Somit ist die anhand des UFS-QoL *Symptom Severity Scores* erhobene patientenberichtete Symptom-schwere patientenrelevant.

Operationalisierung

Die Erhebungszeitpunkte des UFS-QoL-Fragebogens waren Tag 1 sowie Woche 12, 24, 36, 52 und 64. Dabei füllten die Patientinnen den jeweiligen Fragebogen vor Ort während der Studiervisite aus.

Der Symptom Severity Score ergibt sich aus den Ergebnissen einzelner Fragen. Die Patientinnen beantworteten acht Fragen auf einer 5-stelligen Skala, sodass ein numerischer Wert von 1-5 zugeordnet werden konnte. Die Stufen lauteten:

1. *not at all* | überhaupt nicht
2. *a little bit* | ein wenig
3. *somewhat* | mäßig
4. *a great deal* | ziemlich
5. *a very great deal* | sehr

Für folgende Symptomkategorien gaben die Patientinnen eine Einschätzung ab:

During the previous 3 months, how distressed were you by... |

Wie sehr hat Ihnen in den letzten drei Monaten folgendes zu Schaffen gemacht...

1. *Heavy bleeding during your menstrual period? |*
Starke Blutungen während Ihrer Periode?
2. *Passing blood clots during your menstrual period? |*
Abgang von Blutgerinnseln während der Periode?
3. *Fluctuation in the duration of your menstrual period compared to your previous cycle? |*
Schwankungen in der Dauer der Regelblutung im Vergleich zu Ihrem vorherigen Zyklus?
4. *Fluctuation in the length of your monthly cycle compared to your previous cycles? |*
Schwankungen in der Länge Ihres Monatszyklus im Vergleich zu Ihren früheren Zyklen?

5. *Feeling tightness or pressure in your pelvic area?* |
Spannungs- oder Druckgefühl in der Beckengegend?
6. *Frequent urination during the daytime hours?* |
Häufiger Harndrang während des Tages?
7. *Frequent nighttime urination?* |
Häufiger nächtlicher Harndrang?
8. *Feeling fatigued?* |
Erschöpfungserscheinungen?

Insgesamt konnte in Summe ein Maximalwert von 40 und ein Minimalwert von 8 in den Rohwerten erreicht werden.

Die Rohwerte wurden anhand folgender Formel in Transformed Scores umgewandelt und zum Symptom Severity Score addiert. Eine höhere Punktzahl weist auf eine schwerere Symptomatik hin.

$$\text{Transformed Score} = \frac{\text{Ermittelte Punktzahl} - \text{niedrigste mögliche Punktzahl}}{\text{Mögliche Spannweite der zu erreichenden Punktzahl}} * 100$$

Die Veränderung der Symptomschwere durch die Behandlung mit Linzagolix wurde anhand der folgenden Analysen erhoben:

- *Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung im UFS-QoL Symptom Severity Score um mindestens 15 % der Skalenspannweite*
- *Veränderung im UFS-QoL Symptom Severity Score im Vergleich zum Ausgangswert*

Das post hoc definierte Responsekriterium einer Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite entspricht den Allgemeinen Methoden Version 7.0 des IQWiG sowie den Anforderungen der Dossievorlage (Anlage II.6 zum 5. Kapitel VerFO) des G-BA und bildet demnach hinreichend sicher eine für die Patientinnen spürbare Veränderung ab (18).

Validität

Der UFS-QoL-Fragebogen ist ein validiertes patientenberichtetes Erhebungsinstrument zur Erfassung der Symptomschwere und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen mit Uterusmyomen (19, 20).

In den Tragenden Gründen zum Beschluss über eine Richtlinie zur „Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten, hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (MRgFUS-TUF)“ zieht der G-BA den UFS-QoL *Symptom Severity Score* nicht nur als validiertes Erhebungsinstrument heran, sondern empfiehlt dieses als gut geeignet für die Erhebung von Symptomen durch Uterusmyome (43). Im Addendum zum IQWiG-Bericht Nr. 495 „Magnetresonanztomografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (Addendum zu den Aufträgen E14-04 und E14-05)“ stuft das

IQWiG den UFS-QoL *Symptom Severity Score* als geeignet ein, um die Symptomschwere zu ermitteln (61). Auch im vorliegenden Anwendungsgebiet haben das IQWiG und der G-BA den UFS-QoL-Fragebogen bereits als valide anerkannt und den *Symptom Severity Score* zur Nutzenbewertung herangezogen (26, 37).

Folglich ist die Validität der Analysen für den Endpunkt *UFS-QoL Symptom Severity Score* gegeben.

EuroQoL 5 Dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)

Patientenrelevanz

Der EQ-5D Fragebogen ist ein generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands. Er besteht aus einem deskriptiven Modul (EQ-5D-5L), in dem die Patientinnen in 5 Kategorien anhand von 5 Antwortmöglichkeiten ihren Gesundheitszustand angeben, sowie einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS), auf der sie ihrem aktuellen Gesundheitszustand einen Wert zwischen 0 und 100 zuordnen. Die nachfolgende Darstellung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität bezieht sich auf die EQ-5D VAS, da in dem vorliegenden Nutzendossier ausschließlich die EQ-5D VAS berichtet wird.

Gemäß VerfO des G-BA gilt die Verbesserung der Lebensqualität als patientenrelevant und wird zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen (28). Mit der EQ-5D VAS geben die Patientinnen eigenständig Auskunft über ihren Gesundheitszustand. Folglich ist die Patientenrelevanz der EQ-5D VAS gegeben. Entsprechend hat der G-BA bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren den durch die EQ-5D VAS ermittelten Gesundheitszustand als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt.

Operationalisierung

Die EQ-5D VAS umfasst 20 cm mit einer Spanne von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). Hohe EQ-5D VAS Werte weisen demnach auf eine bessere Lebensqualität hin.

Die Erhebungszeitpunkte waren Tag 1 sowie Woche 12, 24, 36, 52 und 64. Dabei füllten die Patientinnen den jeweiligen Fragebogen vor Ort während der Studienvsiste aus.

Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Behandlung mit Linzagolix wurde anhand der folgenden Analysen erhoben:

- *Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung in der EQ-5D VAS um mindestens 15 % der Skalenspannweite*
- *Veränderung in der EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert*

Das post hoc definierte Responsekriterium einer Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite entspricht den Allgemeinen Methoden Version 7.0 des IQWiG sowie den Anforderungen der Dossiervorlage (Anlage II.6 zum 5. Kapitel VerfO) des G-BA und bildet demnach hinreichend sicher eine für die Patientinnen spürbare Veränderung ab (18).

Validität

Der EQ-5D ist ein etabliertes, standardisiertes, krankheitsübergreifendes patientenberichtetes Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustands, einfach in der Handhabung und für verschiedene Länder, Patientengruppen und Indikationen validiert (62-64). Zudem wurde das Messinstrument auch in Studien zur Erfassung der Lebensqualität von Patientinnen mit Uterusmyomen bereits erfolgreich eingesetzt (65).

Entsprechend hat der G-BA bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren den durch die EQ-5D VAS ermittelten Gesundheitszustand zur Nutzenbewertung herangezogen.

Folglich ist die Validität Analysen für den Endpunkt *EQ-5D VAS* gegeben.

Reduktion des Myom- und Uterusvolumens

Klinische Relevanz

Unbehandelt können Uterusmyome über die Zeit an Größe und Gewicht zunehmen (66). Patientinnen mit großen Myomen können in der Folge ein unangenehmes Schwere- oder Druckgefühl im Unterbauch oder Becken verspüren (67). Je nach Lage der Myome, können diese auch Druck auf benachbarte Organe wie die Blase oder den Darm ausüben (67). Dadurch können die Kapazität zur Aufnahme von Urin verringert, der Urinabfluss blockiert und die Darmpassage erschwert werden (67). Mögliche Symptome sind häufiger Harndrang auch in der Nacht, das Unvermögen, trotz voller Blase zu urinieren sowie Verdauungsbeschwerden wie Verstopfung und Schmerzen (34, 67). In seltenen Fällen drücken Myome auf die Muskeln und Nerven des unteren Rückens und verursachen hierdurch Rückenschmerzen (67). Mit der Volumenzunahme der Myome geht auch eine Volumenzunahme des Uterus einher. Dies kann das Liegen in Bauchlage, bückende Bewegungen oder sportliche Aktivitäten erschweren (67). Darüber hinaus ist neben der Anzahl und Lage die Größe symptomatischer Uterusmyome für behandelnde Ärzte maßgeblich, um gemeinsam mit der Patientin über die weitere Therapie zu entscheiden. Beispielsweise ist in Abhängigkeit dieser Aspekte von einer Verlängerung eines invasiven Eingriffs über die notwendige Operationsdauer auszugehen (35, 68).

Auch wenn das Myom- und Uterusvolumen für die Patientin nicht unmittelbar spürbar sind, sind die durch große Myome verursachten Symptome und Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Therapieoptionen klinisch relevant.

Der klinisch relevante Endpunkt *Reduktion des Myom- und Uterusvolumens* wird unterstützend dargestellt, um die Aussagen zum medizinischen Nutzen in der Gesamtschau zu unterstützen.

Operationalisierung

Das Volumen der drei ausgeprägtesten Myome und des Uterus wurde durch transvaginalen Ultraschall während des Screenings sowie in Woche 12, 24, 36, 52, und 64 gemessen. War ein transvaginaler Ultraschall nicht möglich, wurde ein abdominaler Ultraschall durchgeführt.

Der Prüfarzt sollte die drei Dimensionen Höhe, Länge und Breite jedes der drei größten Myome bei jeder Studienvsiste messen, auch wenn die jeweils gemessenen Myome nicht dieselben

waren, die in einer vorherigen Studienvisite oder während des Screenings gemessen wurden. Zur Bestimmung des Gebärmuttervolumens sollte der Prüfarzt die Länge (von der Zervix bis zum äußeren Fundus), die Breite und die Dicke der Gebärmutter in drei Dimensionen messen. Um das korrekte Volumen zu ermitteln, wurde jede Messung fotodokumentiert. Wo es möglich war, wurde der identische Prüfarzt für jede Visite der jeweiligen Patientin eingesetzt.

Für das Gesamtvolumen der Uterusmyome (d. h. das Volumen der drei größten Myome) und das Uterusvolumen wurde eine lognormale Verteilung erwartet. Die Messwerte wurden daher vor der Analyse logtransformiert, wobei die anschließenden Ergebnisse (Mittelwertunterschiede und entsprechende Konfidenzintervalle) rücktransformiert und daher als Verhältniszahlen angegeben wurden. Die tatsächlichen Werte und die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert wurden nach Studienvisiten zusammengefasst. Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf wurde ebenfalls grafisch dargestellt.

Die Reduktion des Myom- und Uterusvolumens durch die Behandlung mit Linzagolix wurde anhand der folgenden Analysen erhoben:

- *Reduktion des Myomvolumens*
- *Reduktion des Uterusvolumens*

Validität

Bei der Messung des Myom- und Uterusvolumens mittels transvaginalem oder abdominalem Ultraschall handelt es sich um eine etablierte, objektive und validierte Methode (69, 70).

Insgesamt ist die Validität der Analysen für den Endpunkt *Reduktion des Myom- und Uterusvolumens* gegeben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Uterusmyome gehen mit einer Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher. Zur Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird der patientenrelevante Endpunkt *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life (UFS-QoL) Gesamtscore* in diesem Dossier berichtet.

Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life (UFS-QoL) Gesamtscore

Patientenrelevanz

Um die Symptomschwere und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen zu erfassen, wurde der UFS-QoL-Fragebogen als patientenberichtetes Erhebungsinstrument verwendet. Anhand von 37 Fragen, die mittels einer 5-Punkte-Skala (Likert-Skala) beantwortet werden, werden ein *Symptom Severity Score* (8 Fragen; s. Abschnitt zum UFS-QoL-*Symptom Severity Score* zur Darstellung der Morbidität weiter oben) sowie ein Gesamtscore (6 Subskalen bestehend aus insgesamt 29 Fragen) errechnet (19). Der Gesamtscore erfasst die von den Patientinnen berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität, die sich aus den krankheits-spezifischen Bereichen Besorgnis, Aktivität, Energie/Stimmung, Kontrolle, Selbstbewusstsein und sexuelle Funktion zusammensetzt.

Gemäß VerFO des G-BA gilt die Verbesserung der Lebensqualität als patientenrelevant und wird zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen (28). Somit ist die anhand des UFS-QoL Gesamtscores erhobene patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität patientenrelevant.

Operationalisierung

Zur Erhebung der mit Uterusmyomen assoziierten Lebensqualität wurde der Gesamtscore innerhalb des UFS-QoL-Fragebogens erfasst. Die Erhebungszeitpunkte waren Tag 1 sowie Woche 12, 24, 36, 52 und 64. Dabei füllten die Patientinnen den jeweiligen Fragebogen vor Ort während der Studienvisite aus.

Der Gesamtscore ergibt sich aus den Ergebnissen einzelner Unterkategorien. Die Patientinnen beantworteten 29 Fragen auf einer 5-stelligen Skala, sodass ein numerischer Wert von 1-5 zugeordnet werden konnte. Die Stufen lauteten:

1. *not at all* | nie
2. *a little bit* | selten
3. *somewhat* | manchmal
4. *a great deal* | oft
5. *a very great deal* | immer

Für folgende Fragen gaben die Patientinnen eine Einschätzung ab:

During the previous 3 months, how often have your symptoms related to uterine fibroids... | Wie häufig haben Ihre Symptome im Zusammenhang mit Uterusmyomen während der vergangenen drei Monate...

1. *Made you feel anxious about the unpredictable onset or duration of your periods? | Beunruhigung aufgrund des unvorhersehbaren Einsetzens oder der Dauer Ihrer Regelblutung bei Ihnen ausgelöst?*
2. *Made you anxious about traveling? | Angst vor Reisen bei Ihnen ausgelöst?*
3. *Interfered with your physical activities? | Ihre körperlichen Aktivitäten beeinträchtigt?*
4. *Caused you to feel tired or worn out? | Müdigkeit oder Erschöpfung bei Ihnen ausgelöst?*
5. *Made you decrease the amount of time you spent on exercise or other physical activities? | bewirkt, dass Sie weniger Zeit für Sport oder andere körperliche Aktivitäten aufwenden?*
6. *Made you feel as if you are not in control of your life? | bei Ihnen das Gefühl ausgelöst, dass Sie Ihr Leben nicht im Griff haben?*

7. *Made you concerned about soiling underclothes?* |
Sorge um das Verschmutzen Ihrer Unterwäsche ausgelöst?
8. *Made you feel less productive?* |
Sie sich weniger produktiv fühlen lassen?
9. *Caused you to feel drowsy or sleepy during the day?* |
bewirkt, dass Sie sich tagsüber schläfrig oder müde fühlen?
10. *Made you feel self-conscious of weight gain?* |
bei Ihnen Unwohlsein durch eine Gewichtszunahme hervorgerufen?
11. *Made you feel that it was difficult to carry out your usual activities?* |
das Gefühl ausgelöst, dass es Ihnen schwerfiel, Ihren üblichen Tätigkeiten nachzugehen?
12. *Interfered with your social activities?* |
Ihre sozialen Aktivitäten beeinträchtigt?
13. *Made you feel conscious about the size and appearance of your stomach?* |
bei Ihnen Bewusstsein um die Größe und das Aussehen Ihres Bauches hervorgerufen?
14. *Made you concerned about soiling bed linen?* |
Sorge um das Verschmutzen Ihrer Bettwäsche ausgelöst?
15. *Made you feel sad, discouraged, or hopeless?* |
Sie sich traurig, entmutigt oder hoffnungslos fühlen lassen?
16. *Made you feel down hearted and blue?* |
Sie sich niedergeschlagen oder traurig fühlen lassen?
17. *Made you feel wiped out?* |
Sie sich ausgelaugt fühlen lassen?
18. *Caused you to be concerned or worried about your health?* |
bei Ihnen Unruhe oder Sorge um Ihre Gesundheit ausgelöst?
19. *Caused you to plan activities more carefully?* |
dazu geführt, dass Sie Aktivitäten sorgfältiger geplant haben?
20. *Made you feel inconvenienced about always carrying extra pads, tampons, and clothing to avoid accidents?* |
dazu geführt, dass Sie sich gestört gefühlt haben, weil Sie immer zusätzliche Binden, Tampons und Kleidung bei sich führen mussten, um Unfälle zu vermeiden?
21. *Caused you embarrassment?* |
Scham bei Ihnen ausgelöst?
22. *Made you feel uncertain about your future?* |
Sie sich unsicher über Ihre Zukunft fühlen lassen?
23. *Made you feel irritable?* |
Gereiztheit bei Ihnen ausgelöst?

24. *Made you concerned about soiling outer clothes?* |
Sorge um das Verschmutzen Ihrer Oberkleidung hervorgerufen?
25. *Affected the size of clothing you wear during your periods?* |
die Größe Ihrer Kleidung beeinflusst, die Sie während Ihrer Monatsblutung tragen?
26. *Made you feel that you are not in control of your health?* |
das Gefühl ausgelöst, dass Sie Ihre Gesundheit nicht unter Kontrolle haben?
27. *Made you feel weak as if energy was drained from your body?* |
Sie sich schwach fühlen lassen, als ob Ihrem Körper Energie entzogen worden wäre?
28. *Diminished your sexual desire?* |
Ihr sexuelles Verlangen vermindert?
29. *Caused you to avoid sexual relations?* |
Sie sexuelle Beziehungen vermeiden lassen?

Die gelisteten Fragen werden 6 Kategorien zugeteilt:

Besorgnis (*Concern*), Aktivität (*Activities*), Energie/Stimmung (*Energy/Mood*), Kontrolle (*Control*), Selbstbewusstsein (*Self-conscious*) und sexuelle Funktion (*Sexual function*).

Eine genaue Aufstellung der Kategorien sowie die Berechnung des Transformed Scores zeigt Tabelle 4-13.

Tabelle 4-13: Zusammensetzung des UFS-QoL Gesamtscore

Skala	Summe der Item Scores	niedrigster und höchster zu erreichender Rohwert	mögliche Spannweite der Rohwerte
Besorgnis <i>Concern</i>	9+15+22+28+32	5, 25	20
Aktivität <i>Activities</i>	10+11+13+19+20+27+29	7, 35	28
Energie/Stimmung <i>Energy/Mood</i>	12+17+23+24+25+31+35	7, 35	28
Kontrolle <i>Control</i>	14+16+26+30+34	5, 25	20
Selbstbewusstsein <i>Self-conscious</i>	18+21+33	3, 15	12
Sexuelle Funktion <i>Sexual function</i>	36+37	2, 10	8
Gesamtscore	Summe der 6 Kategorie Scores	29, 145	116

Formel zur Transformation des Rohwertes des Gesamtscores:

$$\text{Transformed Score} = \frac{\text{Höchste mögliche Punktzahl} - \text{ermittelte Punktzahl}}{\text{Mögliche Spannweite der zu erreichenden Punktzahl}} * 100$$

Eine höhere Punktzahl des transformierten Gesamtscores weist auf eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität hin.

Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Behandlung mit Linzagolix wurde anhand der folgenden Analysen erhoben:

- *Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung im UFS-QoL Gesamtscore um mindestens 15 % der Skalenspannweite*
- *Veränderung im UFS-QoL Gesamtscore im Vergleich zum Ausgangswert*

Das post hoc definierte Responsekriterium einer Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite entspricht den Allgemeinen Methoden Version 7.0 des IQWiG sowie den Anforderungen der Dossievorlage (Anlage II.6 zum 5. Kapitel VerfO) des G-BA und bildet demnach hinreichend sicher eine für die Patientinnen spürbare Veränderung ab (18).

Validität

Der UFS-QoL-Fragebogen ist ein validiertes patientenberichtetes Erhebungsinstrument zur Erfassung der Symptomschwere und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen mit Uterusmyomen (19, 20).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet haben das IQWiG und der G-BA den UFS-QoL-Fragebogen bereits als valide anerkannt und seinen Gesamtscore zur Nutzenbewertung herangezogen (11, 26, 37).

Insgesamt ist die Validität der Analysen für den Endpunkt *UFS-QoL Gesamtscore* gegeben.

Sicherheit und Verträglichkeit

Zur Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit von Linzagolix werden die Ergebnisse zu *Unerwünschten Ereignissen* sowie ergänzend die Ergebnisse zur *Reduktion der Knochenmineraldichte* als sicherheitsrelevante Parameter in diesem Dossier berichtet.

Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse können je nach Symptom und Schweregrad einen unmittelbaren Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen haben. Darüber hinaus können unerwünschte Ereignisse zu einer Veränderung im Einnahmeverhalten oder zum Therapieabbruch führen, was die Effektivität der Behandlung beeinträchtigen kann.

Gemäß VerfO des G-BA gilt die Verringerung von Nebenwirkungen als patientenrelevant und wird zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen (28).

Operationalisierung

UE sind definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das unter Behandlung auftrat (TEAE). Als unter Behandlung auftretend gilt jedes UE, das bei oder nach der Verabreichung der Studienmedikation bis zum Ende der Studie auftrat, oder jedes Ereignis, das zu Studienbeginn vorhanden war, sich aber in seiner Intensität verschlechterte oder vom Prüfarzt bis zum Ende der Studie als arzneimittelbedingt angesehen wurde. Die Erhebung erfolgte durchgängig im

gesamten Studienverlauf bis Woche 64, mit der Ausnahme von UE im Zusammenhang mit dem Verlust der Knochenmineraldichte, welche bis Woche 76 erhoben wurden.

Für den Endpunkt wird der Anteil der Patientinnen mit mindestens einem UE analysiert. UE wurden entsprechend ihres Schweregrades erfasst und mittels *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 23.0 kodiert. Der Schweregrad eines UE wurde vom Prüfarzt anhand der folgenden Kriterien in drei Kategorien eingeteilt:

- Mild: Die Patientin ist sich des Ereignisses oder Symptoms bewusst, aber das Ereignis oder Symptom ist leicht zu tolerieren (z. B. keine Einschränkung der täglichen Aktivitäten ist erforderlich).
- Moderat: Die Patientin hat so starke Beschwerden, dass ihr gewohntes Aktivitätslevel beeinträchtigt oder reduziert wird.
- Schwer: Erhebliche Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit: Die Patientin ist nicht in der Lage, ihre üblichen Aktivitäten ausüben und/oder das Leben der Patientin ist durch das Ereignis gefährdet.

Ein schwerwiegendes UE (SUE) war definiert als jedes unerwünschte medizinisches Ereignis oder jede unerwünschte Wirkung, das oder die bei jeglicher Dosis

- zum Tod führt,
- lebensbedrohlich ist,
- eine stationäre Behandlung des Prüfungsteilnehmers oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht,
- zu bleibenden oder signifikanten Schäden/Behinderungen führt,
- eine angeborene Missbildung bzw. einen Geburtsfehler darstellt oder
- ein wichtiges medizinisches Ereignis ist, d. h. medizinisch bedeutsam ist.

In diesem Dossier werden die Gesamtraten der UE dargestellt für:

- *Jegliche UE*
- *Schwere UE*
- *Schwerwiegende UE*
- *UE, die zum Therapieabbruch führen*

Für folgende UE erfolgt zudem eine detaillierte Darstellung auf Ebene der SOC und der PT gemäß MedDRA Version 23.0:

- *Jegliche UE mit einer Häufigkeit von ≥ 10 %, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind*
- *Schwere UE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 %, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind*

- *Schwerwiegende UE mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind*
- *UE, die zum Therapieabbruch führen*

Hatte eine Patientin mehrere Ereignisse innerhalb einer SOC oder PT, wurde die Patientin einmal gezählt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (*Adverse Events of Special Interest, AESI*) waren nicht präspezifiziert und werden daher in diesem Dossier nicht dargestellt. Eine unter Behandlung auftretende Reduktion der Knochenmineraldichte wurde als separater Endpunkt erfasst.

Validität

UE wurden in *electronic Case Report Forms* (eCRFs) erfasst. Die Einteilung der UE nach Schweregrad erfolgte gemäß Studienprotokoll anhand präspezifizierter Kriterien. Die Bezeichnung der Art der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 23.0 nach SOC und PT.

Die Dokumentation der UE erfolgt demnach gemäß den Leitlinien für Gute Klinische Praxis (*Good Clinical Practice, GCP*) und entspricht internationalen Standards (71).

Insgesamt ist die Validität der Analysen für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* gegeben.

Reduktion der Knochenmineraldichte (BMD, Bone mineral density)

Klinische Relevanz

Die Reduktion des Östrogenspiegels ist ein entscheidender Schritt in der medikamentösen Therapie von Uterusmyomen. Ein zu niedriger Östrogenspiegel von weniger als 20 pg/ml kann allerdings langfristig zu einer Reduktion der Knochenmineraldichte und daher einem erhöhten Osteoporoserisiko führen (72, 73). Entsprechend ist eine potenzielle Reduktion der Knochenmineraldichte im vorliegenden Anwendungsgebiet sicherheitsrelevant und von besonderem Interesse.

Der klinisch relevante Endpunkt *Reduktion der Knochenmineraldichte* wird ergänzend dargestellt, um die Aussagen zum medizinischen Nutzen in der Gesamtschau zu unterstützen.

Operationalisierung

Die BMD von

- Oberschenkelhals,
- Hüfte und
- Lendenwirbelsäule

wurde mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (*dual energy X-ray absorptiometry*, DXA) bestimmt. Die Erhebungszeitpunkte waren Tag 1 (bis zu 10 Tage nach Tag 1) sowie Woche 24, 52 und 76 (± 10 Tage nach der jeweiligen Visite).

Alle DXA-Scans wurden von einem zentralen Bildgebungslabor ausgewertet. Für die Dauer der Studie wurde an jedem Standort fortlaufend dasselbe Gerät unter der Aufsicht eines benannten primären Technologen verwendet. Die Qualität der DXA-Scans wurde für jeden Standort zentral überwacht, einschließlich eines Phantom-Scans zur Vorqualifizierung, eines Phantom-Scans zur Kreuzkalibrierung und einer monatlichen Überprüfung der täglichen Qualitätskontrolle (QC)-Daten. Entsprach ein Scan nicht den Qualitätsstandards, wurde eine Aufforderung zur Wiederholung des Scans an den entsprechenden Standort gesandt. Beurteilungen mit Qualitäts- oder anderen Problemen werden nicht berücksichtigt. Bei mehreren Bewertungen ohne Qualitäts- oder anderen Problemen und ohne Änderung des Maschinentyps innerhalb eines Zeitfensters wurde nur die erste verfügbare Bewertung für die Analyse verwendet.

Für die Fortführung der Behandlung bei Patientinnen wurden Regeln auf Basis der BMD festgelegt. Bei einem BMD-Verlust von mehr als 5 % bei einem beliebigen Parameter wurde die DXA wiederholt. Zeigte die Wiederholungsuntersuchung einen Verlust von mehr als 8 % bei einem der Parameter wurde die Behandlung dieser Patientin umgehend gestoppt.

Die Veränderung der Knochenmineraldichte durch die Behandlung mit Linzagolix wurde anhand der folgenden Analysen erhoben:

- *Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert*

Die Veränderung der Knochenmineraldichte wurde als Vergleich der Baseline (Tag 1) zur Woche 24 bzw. Woche 52 erhoben.

- *Veränderung der z-Scores der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert*

Die Veränderung der z-Scores der Knochenmineraldichte wurde als Vergleich der Baseline (Tag 1) zur Woche 24 bzw. Woche 52 erhoben. z-Scores sind definiert als:

$$Z\text{-score} = [\text{subject value} - \text{control group mean}] / \text{control group SD}$$

Der z-Score ergibt sich aus der gemessenen Knochenmineraldichte der Patientin und der Standardabweichung und dem Mittelwert der Knochenmineraldichte einer Vergleichsgruppe. Für die Vergleichsgruppen werden Normalwerte Alters- und Geschlechtsangepasster Individuen herangezogen. Ein negativer z-Score bedeutet eine verschlechterte Knochenmineraldichte gegenüber der adjustierten Vergleichsgruppe bzw. Normalbevölkerung. Ein z-Score von -2 bedeutet beispielsweise, dass der Wert der Knochenmineraldichte zwei Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts liegt.

Validität

Die DXA gilt gemäß Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen osteologischen Gesellschaften e. V. (DVO)-Leitlinie als Goldstandard zur Messung der Knochenmineraldichte (74). Die DXA ist somit eine anerkannte, objektive und adäquate Methode zur quantitativen Messung der Knochenmineraldichte.

Insgesamt ist die Validität der Analysen für den Endpunkt *Reduktion der Knochenmineraldichte* gegeben.

4.2.5.2.4 Analysepopulationen

Zu den folgenden Analyse-Populationen der Studien PRIMROSE 1 (4-6) und PRIMROSE 2 (9, 10) wird in diesem Dossier berichtet:

ITT (intention to treat)/randomized set: Alle randomisierten Patientinnen. Randomisierte Patientinnen, die vor Beginn der Behandlung aus der Studie ausschieden, d. h. zwischen dem Randomisierungsaufwurf und der Visite am ersten Studientag, wurden nicht in die statistischen Analysen einbezogen.

FAS (full analysis set): Alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis des doppelblind verabreichten Studienmedikaments erhielten, unabhängig von der erhaltenen Behandlung, und die vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments nicht die Ausschlusskriterien 19 oder 20 (bezüglich Osteoporose oder anderer metabolischer Knochenkrankungen bzw. Leberfunktionstestergebnisse) erfüllten. Die Patientinnen wurden entsprechend der randomisierten Behandlung analysiert. Das FAS war das primäre Analyseset für die Analyse der Wirksamkeitsparameter.

Aus logistischen Gründen lagen die Ergebnisse einiger Baseline-Untersuchungen, einschließlich BMD und der Blutchemie, erst nach Tag 1 vor, als die Patientinnen bereits randomisiert waren und mit der Behandlung begonnen hatten: Die DXA-Basisuntersuchung konnte bis zu 10 Tage nach Tag 1 durchgeführt werden, und die Baseline-Blutproben wurden am Tag 1 vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments entnommen. Patientinnen, die die Ausschlusskriterien 19 oder 20 aufgrund von Untersuchungen vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments nicht erfüllten, aber bereits das Studienmedikament erhalten hatten, wurden aus dem FAS ausgeschlossen, aber in die Sicherheitsanalyse aufgenommen. Patientinnen, die diese Kriterien aufgrund von Untersuchungen, die nach Tag 1 durchgeführt wurden, nicht erfüllten, wurden jedoch nicht aus dem FAS ausgeschlossen, so dass dieser Ausschluss nicht auf eine Untersuchung nach der Behandlung zurückzuführen ist.

Infolgedessen wurden insgesamt 15 Patientinnen aus dem FAS der Studie PRIMROSE 1 (Kontrollarm: 1 Patientin; 100 mg Linzagolix: 6 Patientinnen; 100 mg Linzagolix + ABT: 2 Patientinnen; 200 mg Linzagolix: 1 Patientin; 200 mg Linzagolix + ABT: 5 Patientinnen) und 10 Patientinnen aus dem FAS der Studie PRIMROSE 2 (Kontrollarm: 3 Patientinnen; 100 mg Linzagolix: 2 Patientinnen; 100 mg Linzagolix + ABT: 1 Patientin; 200 mg Linzagolix: 1 Patientin; 200 mg Linzagolix + ABT: 3 Patientinnen) ausgeschlossen.

Nach Protokolländerung 2 der Studie PRIMROSE 1 bzw. Protokolländerung 4 der Studie PRIMROSE 2 wurden Patientinnen, bei denen die Ausschlusskriterien 19 oder 20 nicht erfüllt

waren, systematisch aus der Studie ausgeschlossen, da sie die Zulassungskriterien der Studien nicht erfüllten.

SAF (safety analysis set): Alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis des doppelblinden Studienmedikaments erhielten, unabhängig von der erhaltenen Behandlung. Die Patientinnen wurden entsprechend der erhaltenen Behandlung analysiert. Das SAF war das primäre Analyseset für die Analyse der Sicherheitsendpunkte.

Die "erhaltene Behandlung" wurde als die Behandlung definiert, die an den meisten Behandlungstagen verabreicht wurde. Die "erhaltene Behandlung" sollte zu einer der randomisierten Behandlungsgruppen gehören. Die korrekte Zuteilung der Behandlung wurde von einem unverblindeten Team verwaltet; es wurde erwartet, dass die Verabreichung einer falschen Behandlung aufgrund von Korrekturmaßnahmen durch dieses Team nur wenige Tage andauern würde.

In der Studie PRIMROSE 1 gab es einen Fall, in dem eine Patientin zwischen Tag 1 und Woche 12 eine andere als die randomisierte Behandlung erhielt.

Woche 52 FAS: Alle Patientinnen aus dem FAS, die mindestens eine Dosis des doppelblinden Studienmedikaments nach Woche 24 erhalten hatten, unabhängig davon, welche Behandlung sie während des zweiten Behandlungszeitraums erhalten hatten.

Die Patientinnen wurden entsprechend der randomisierten Behandlung analysiert.

Das Woche 52 FAS wurde für die Analyse der Wirksamkeitsparameter bis zur Woche 52 verwendet.

Woche 52 SAF: Alle Patientinnen aus dem Sicherheitsanalyseset, die mindestens eine Dosis des doppelblinden Studienmedikaments nach Woche 24 erhielten, unabhängig davon, welche Behandlung sie während des zweiten Behandlungszeitraums erhalten hatten. Die Patientinnen wurden entsprechend der erhaltenen Behandlung analysiert.

Das Woche 52 SAF wurde für die Analyse der Sicherheitsendpunkte bis zur Woche 52 verwendet.

In Abschnitt 4.3.1.3 sind in der Operationalisierung der Endpunkte die jeweils berücksichtigten Analyse-Populationen benannt. In Tabelle 4-14 ist die Anzahl der Patientinnen der im Dossier berichteten Analyse-Populationen der Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 dargestellt.

Zur Erfüllung der Anforderungen der G-BA Modulvorlage sowie des IQWiG Methodenpapiers 7.0 wurden einige Analysen post hoc durchgeführt. Diese sind entsprechend in der Operationalisierung und den Quellen der Tabellen gekennzeichnet (siehe 4.3.1.3).

Tabelle 4-14: Anzahl der Patientinnen der im Dossier berichteten Analyse-Populationen der Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2

Analyse-Set	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg + ABT	Linzagolix 200 mg + ABT	Linzagolix 200 mg	Kontrollarm
PRIMROSE 1					
ITT	114	116	115	115	114
FAS	94	107	102	105	103
SAF	100	109	107	106	104
Woche 52 FAS	61	64	66	75 ^a	31 ^b
Woche 52 SAF	62	65	70	74 ^a	31 ^b
PRIMROSE 2					
ITT	107	108	106	107	107
FAS	97	101	98	103	102
SAF	99	102	101	104	105
Woche 52 FAS	79	80	83	88 ^a	n.z. ^c
Woche 52 SAF	79	81	84	88 ^a	n.z. ^c
<p>a: In Woche 24 wechselten alle Patientinnen des Behandlungsarms Linzagolix 200 mg zur Behandlung mit Linzagolix 200 mg + ABT.</p> <p>b: In Woche 24 wechselte die Hälfte der Patientinnen des Kontrollarmes zur Behandlung mit Linzagolix 200 mg + ABT. Für diesen Studienarm werden nach Woche 24 für die Patientinnen Daten berichtet, die weiter die Kontrollmedikation erhalten.</p> <p>c: In Woche 24 wechselten alle Patientinnen des Kontrollarms zur Behandlung mit Linzagolix 200 mg + ABT. Für den Kontrollarm werden nach Woche 24 keine Daten berichtet.</p> <p>Ergebnisse der Nachbeobachtungsphase in Woche 76 sind im CSR dargestellt und werden nicht im Dossier dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-Back-Therapie; CSR: Studienbericht; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; ITT: Intention-to-Treat; mg: Milligramm; n.z.: nicht zutreffend; SAF: Safety Analysis Set.</p> <p>Quelle: (4-6, 9, 10)</p>					

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

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

Gemäß Vorgaben des G-BA soll eine Meta-Analyse nur durchgeführt werden, sofern mehrere Studien vorliegen, die aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind.

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

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

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

Für die Nutzenbewertung von Linzagolix relevant sind die beiden randomisierten kontrollierten Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2. Insbesondere aus medizinischer Sicht liegen wesentliche Unterschiede in der Studienpopulation vor, die eine sinnvolle Zusammenfassung der Ergebnisse in Form einer Meta-Analyse in Frage stellen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Studie PRIMROSE 1 wurde in den USA durchgeführt, die Studie PRIMROSE 2 hauptsächlich in Europa und nur zu einem geringen Anteil in den USA. Daraus ergeben sich für das vorliegende Anwendungsgebiet klinisch relevante Unterschiede in den demografischen Baseline-Charakteristika der Patientinnen: Der Anteil an Patientinnen der Ethnie „schwarz oder afroamerikanisch“ liegt in der amerikanischen Studie PRIMROSE 1 bei etwa 63 %, in der europäischen Studie PRIMROSE 2 liegt dieser bei unter 5 % (siehe Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11). In der vorliegenden Indikation ist dieser Unterschied der demografischen Zusammensetzung der Studienpopulation als relevante und verzerrende Effektmodifikation anzusehen: Systematische Reviews und Analysen zu Risikofaktoren für die Entwicklung und klinische Ausprägung von Uterusmyomen deuten konsistent auf die Ethnie „schwarz oder afroamerikanisch“ als bedeutsamsten Risikofaktor neben einem fortgeschrittenen Alter hin (75-77). Dies spiegelt sich auch in den teilweise abweichenden klinischen Baseline-Charakteristika im Vergleich der beiden Studien wider (siehe Tabelle 4-22). Darüber hinaus unterscheiden sich die Studienpopulationen auch hinsichtlich der demografischen Baseline-Charakteristika Gewicht (Mittelwert über alle Studienarme hinweg etwa 88 kg (PRIMROSE 1) bzw. 74 kg (PRIMROSE 2) und BMI (Mittelwert über alle Studienarme hinweg etwa 33 kg/m² (PRIMROSE 1) bzw. 27 kg/m² (PRIMROSE 2)).

Insgesamt stellt die Studie PRIMROSE 2 aufgrund der guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eine für Deutschland aussagekräftige Studie dar. Eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse mit der Studie PRIMROSE 1, welche aufgrund der demographischen Zusammenstellung eine weniger gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext hat, würde entsprechend weniger aussagekräftige Ergebnisse für den europäischen Kontext abbilden.

Zusammenfassend sind die Anforderungen des G-BA an eine ausreichende Vergleichbarkeit der Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 insbesondere hinsichtlich medizinischer Gründe (unterschiedliche demographische Verteilung und damit abweichende Baseline Charakteristika zwischen den Studien) nicht erfüllt. Eine Meta-Analyse der Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 wird aus den genannten Gründen nicht dargestellt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 werden in diesem Dossier supportiv zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Linzagolix dargestellt. Die beiden Studien erfüllen nicht vollständig die formalen Anforderungen zur Evidenzdarstellung gegenüber der zVT, sodass ein formaler Zusatznutzen nicht abgeleitet wird. Gleichwohl ist die vorliegende Evidenz geeignet, um das Ausmaß des Behandlungsvorteils (medizinischer Nutzen) von Linzagolix gegenüber einem abwartenden Vorgehen zu quantifizieren.

Auf die Darstellung von Sensitivitätsanalysen wird in diesem Dossier aufgrund des supportiven Charakters der Ergebnisdarstellung verzichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.4).

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

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

Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 werden in diesem Dossier supportiv zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Linzagolix dargestellt. Die beiden Studien erfüllen nicht vollständig die formalen Anforderungen zur Evidenzdarstellung gegenüber der zVT, sodass ein formaler Zusatznutzen nicht abgeleitet wird. Gleichwohl ist die vorliegende Evidenz geeignet, um das Ausmaß des Behandlungsvorteils (medizinischer Nutzen) von Linzagolix gegenüber einem abwartenden Vorgehen zu quantifizieren.

Subgruppenanalysen werden in diesem Dossier aufgrund des supportiven Charakters der Ergebnisdarstellung nicht berichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

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

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

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

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

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

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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

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

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

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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

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

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

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt, da keine geeigneten Studien identifiziert wurden.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-15: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
16-OBE2109-008 NCT03070899 PRIMROSE 1	ja	nein ^a	abgeschlossen	Studiendauer: bis zu 76 Wochen Analysezeitpunkte: Woche 24, Woche 52, Woche 76	Linzagolix 100 mg, Linzagolix 100 mg + ABT, Linzagolix 200 mg, Linzagolix 200 mg + ABT, Placebo
16-OBE2109-009 NCT03070951 PRIMROSE 2	ja	nein ^a	abgeschlossen	Studiendauer: bis zu 76 Wochen Analysezeitpunkte: Woche 24, Woche 52, Woche 76	Linzagolix 100 mg, Linzagolix 100 mg + ABT, Linzagolix 200 mg, Linzagolix 200 mg + ABT, Placebo
20-OBE2109-007 PRIMROSE 3 ^b	nein	nein ^a	abgeschlossen	Studiendauer: bis zu 24 Monate	keine ^b
jRCT2031220180 NCT05440383 KLH2301	nein	nein ^c	abgeschlossen	Studiendauer: bis zu 48 Wochen Analysezeitpunkte: Woche 12, Woche 24, Woche 48	Linzagolix 200 mg, Leuporelin 1,88 mg oder 3,75 mg
jRCT2031220181 NCT05445167 KLH2302	nein	nein ^c	abgeschlossen	Studiendauer: bis zu 16 Wochen Analysezeitpunkte: Woche 12, Woche 16	Linzagolix 200 mg, Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<p>a: Sponsor der Studie war ObsEva SA. Theramex hat eine Lizenzvereinbarung mit ObsEva SA über die Vermarktung von Linzagolix getroffen, die inzwischen an Kissei Pharmaceutical Co. Limited übergegangen ist.</p> <p>b: Die Studie PRIMROSE 3 (20-OBE2109-007) ist eine Langzeit-Nachbeobachtungsstudie zur Bewertung der Knochenmineraldichte in Patientinnen, die im Rahmen der Phase-III-Studien zu Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet (PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2) über mindestens 20 Wochen behandelt wurden. Es handelt sich nicht um eine klassische randomisierte, kontrollierte Studie (RCT), eine Behandlung/Intervention während der Studiendauer fand nicht statt. Die Studie PRIMROSE 3 wird hier ausschließlich der Transparenz halber genannt, da es sich um die Follow-up-Studie der pivotalen RCT PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 handelt. Es handelt sich jedoch nicht um eine Studie des pharmazeutischen Unternehmers im Sinne des Abschnitts 4.3.1.1.1 im engeren Sinne (s. auch Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie in Tabelle 4-16).</p> <p>c: Sponsor der Studie war Kissei Pharmaceutical Co. Limited. Theramex hat eine Lizenzvereinbarung mit ObsEva SA über die Vermarktung von Linzagolix getroffen, die inzwischen an Kissei Pharmaceutical Co. Limited übergegangen ist. Es handelt sich hier somit nicht direkt um Studien des pharmazeutischen Unternehmers im Sinne des Abschnitts 4.3.1.1.1 im engeren Sinne, d. h. weder zulassungsbegründende Studien noch RCT, an denen Theramex finanziell als Sponsor o. ä. beteiligt war (s. auch Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie in Tabelle 4-16). Die Nennung an dieser Stelle erfolgt ausschließlich aus Gründen der Transparenz.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm.</p>					

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

Die in Tabelle 4-15 dargestellten Informationen bilden den Studienstatus im vorliegenden Anwendungsgebiet zum 22.07.2024 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-15 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
16-OBE2109-008 NCT03070899 PRIMROSE 1	<p>A3 Vergleichstherapie</p> <p>In der Studie PRIMROSE 1 wird die Behandlung mit Linzagolix gegenüber dem Kontrollarm mit Placebo verglichen. Ein direkter Vergleich von Linzagolix gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT und in Abschnitt 4.2.2 definierten Vergleichstherapie zur Studienselektion liegt nicht vor.</p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>Die zulassungsbegründenden Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 werden aufgrund mangelnder direkter als auch indirekter vergleichender Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT in der vorliegenden Nutzenbewertung als relevant für die Einordnung des medizinischen Nutzens von Linzagolix erachtet und supportiv dargestellt (s. Abschnitt 4.3.1.2 und 4.3.1.3).</i></p>
16-OBE2109-009 NCT03070951 PRIMROSE 2	<p>A3 Vergleichstherapie</p> <p>In der Studie PRIMROSE 2 wird die Behandlung mit Linzagolix gegenüber dem Kontrollarm mit Placebo verglichen. Ein direkter Vergleich von Linzagolix gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT und in Abschnitt 4.2.2 definierten Vergleichstherapie zur Studienselektion liegt nicht vor.</p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>Die zulassungsbegründenden Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 werden aufgrund mangelnder direkter als auch indirekter vergleichender Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT in der vorliegenden Nutzenbewertung als relevant für die Einordnung des medizinischen Nutzens von Linzagolix erachtet und supportiv dargestellt (s. Abschnitt 4.3.1.2 und 4.3.1.3).</i></p>
20-OBE2109-007 PRIMROSE 3	<p>A5 Studientyp</p> <p>Die Studie PRIMROSE 3 entspricht nicht den Kriterien einer RCT. Es handelt es sich um eine Langzeit-Follow-up-Studie zur Bewertung der Knochenmineraldichte bei Patientinnen mit Uterusmyomen, die im Rahmen der Phase-III-Studien mit Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet (PRIMROSE 1 oder PRIMROSE 2) über mindestens 20 Wochen behandelt wurden. Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen erhielten im Rahmen der Studie PRIMROSE 3 keine Studienmedikation, die Studie war somit nicht interventionell. Zudem wurden die Patientinnen gemäß ihrer Studienarmzuteilung in PRIMROSE 1 oder PRIMROSE 2 analysiert. Eine randomisierte und gleichmäßige Zuteilung auf die Studienarme ist somit nicht gegeben.</p>
jRCT2031220180 NCT05440383 KLH2301	<p>A3 Vergleichstherapie</p> <p>In der Studie KLH2301 wird die Behandlung mit Linzagolix gegenüber dem Vergleichsarm mit Leuprorelin verglichen. Ein direkter Vergleich von Linzagolix gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT und in Abschnitt 4.2.2 definierten Vergleichstherapie zur Studienselektion liegt nicht vor.</p>

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
jRCT2031220181 NCT05445167 KLH2302	A3 Vergleichstherapie In der Studie KLH2302 wird die Behandlung mit Linzagolix gegenüber dem Kontrollarm mit Placebo verglichen. Ein direkter Vergleich von Linzagolix gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT und in Abschnitt 4.2.2 definierten Vergleichstherapie zur Studienselektion liegt nicht vor.
Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; n: Anzahl der Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.	

Für die hier vorliegende Nutzenbewertung von Linzagolix im zu bewertenden Anwendungsgebiet, der Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen, konnte im Rahmen der Informationsbeschaffung keine Studie identifiziert werden, welche die vom G-BA bestimmte zVT adäquat und umfassend in einem direkten Vergleich zu Linzagolix abbildet (1). Die zulassungsbegründenden Studien PRIMROSE 1 (NCT03070899) und PRIMROSE 2 (NCT03070951) werden in der vorliegenden Bewertung dennoch als relevant für die Einordnung des medizinischen Nutzens von Linzagolix erachtet und supportiv dargestellt.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

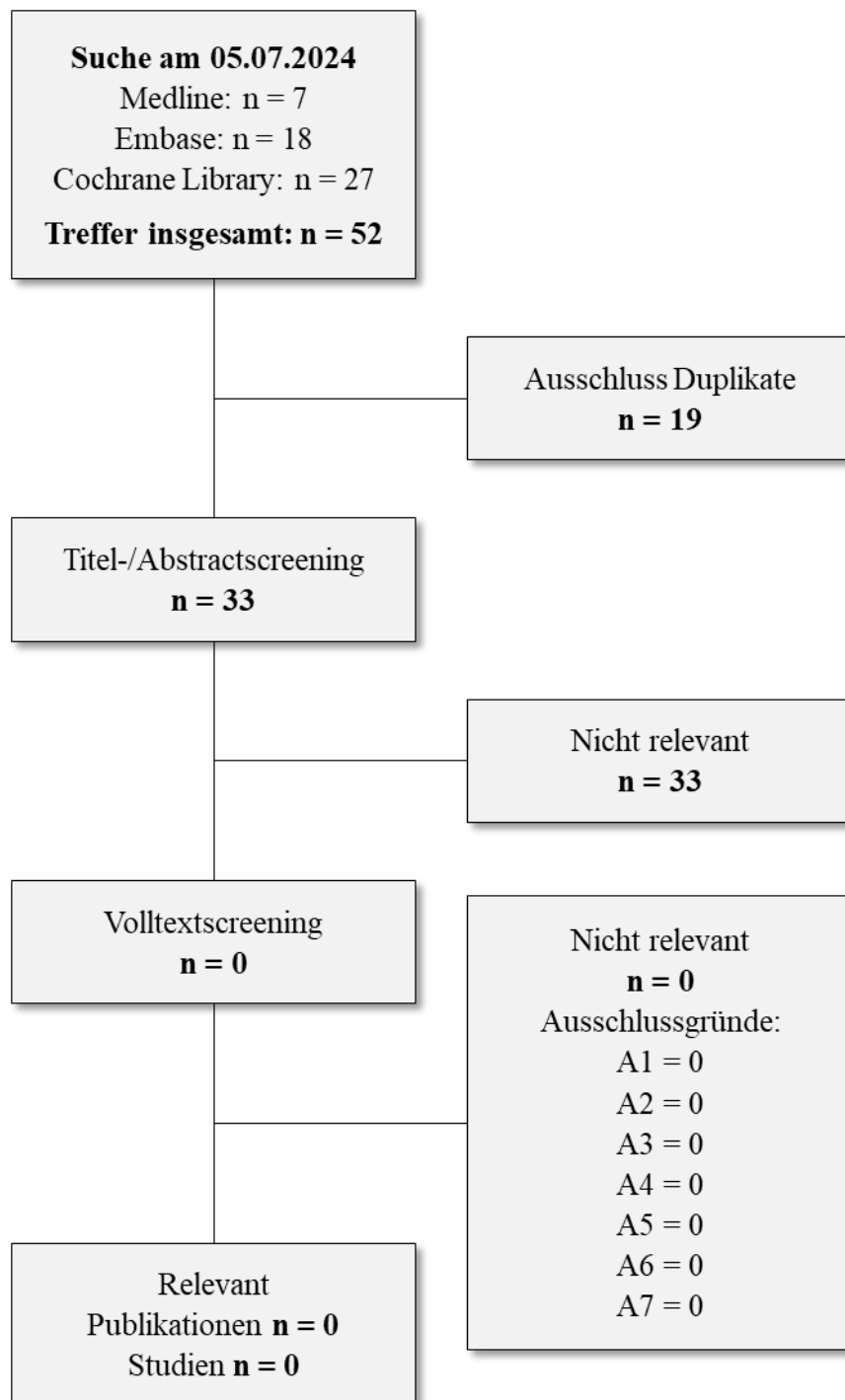


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 05.07.2024 in Übereinstimmung mit den in Anhang 4-A1 dargestellten Suchstrategien. Die Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, Embase und *Cochrane Library* ergab insgesamt 52 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten und nicht relevanten Publikationen anhand von Titel und/oder Abstract sowie

Volltextsuche mittels der zuvor definierten Ausschlusskriterien (siehe 4.2.2) wurde keine relevante Publikation oder Studie zu Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert, die die vom G-BA bestimmte zVT im Studiendesign korrekt abbildet. Über die bibliografische Literaturrecherche wurde somit keine direkt vergleichende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zVT identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-15) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-17: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP wurde am 10.07.2024 mit den in Anhang 4-B1 dargestellten Suchstrategien durchgeführt. Es wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Linzagolix identifiziert, die die vom G-BA bestimmte zVT im Studiendesign korrekt abbildet. Eine detaillierte Auflistung der ausgeschlossenen Studien einschließlich Ausschlussgründe findet sich in Anhang 4-D1.

Über die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde somit keine direkt vergleichende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens identifiziert. Eine ergänzende Suche im Suchportal Clinical Data der EMA und Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden, wurde folglich nicht durchgeführt.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-15) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-18: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Über die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde keine direkt vergleichende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens identifiziert. Eine ergänzende Suche auf der Internetseite des G-BA nach Einträgen zu direkt vergleichenden Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden, wurde folglich nicht durchgeführt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie						
Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.						
Placebokontrolliert – supportive Evidenzdarstellung zum medizinischen Nutzen von Linzagolix						
Die beiden pivotalen Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 stellen keine direkte Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.						
Die in Abschnitt 4.3.2.1 beschriebene Vorgehensweise zur Identifizierung relevanter Studien zur formalen Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Linzagolix gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie legt diese beiden Studien hinsichtlich der Wahl des Brückenkomparators (Placebo) sowie verfügbaren Informationen zu patientenrelevanten Endpunkten für die Durchführung eines indirekten Vergleichs zugrunde.						
Aufgrund der Nichtverfügbarkeit relevanter direkt vergleichender Studien als auch geeigneter Studien für einen indirekten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, werden die Ergebnisse der beiden pivotalen Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 nachfolgend für die Einordnung des medizinischen Nutzens von Linzagolix supportiv dargestellt.						
PRIMROSE 1	ja	nein	ja	ja (4-6)	ja (78, 79) ^e	ja (80) ^e
PRIMROSE 2	ja	nein	ja	ja (9, 10)	ja (81-84) ^e	ja (80) ^e
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
<p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Die angegebenen Registereinträge und Publikationen wurden im Rahmen der Suche nach Studien für indirekte Vergleiche identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1.2 und Abschnitt 4.3.2.1.1.3)</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; z. B.: zum Beispiel.</p>						

Für die hier vorliegende Nutzenbewertung von Linzagolix im zu bewertenden Anwendungsgebiet, der Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen, konnte im Rahmen der Informationsbeschaffung keine Studie identifiziert werden, welche die vom G-BA bestimmte zVT adäquat und umfassend in einem direkten Vergleich zu Linzagolix abbildet (1). Die zulassungsbegründenden Studien PRIMROSE 1 (NCT03070899) und PRIMROSE 2 (NCT03070951) werden in der vorliegenden Bewertung dennoch als relevant für die Einordnung des medizinischen Nutzens von Linzagolix erachtet und supportiv dargestellt.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
RRIMROSE 1	RCT, doppelblind, parallel, Phase III; Zuteilungsverhältnis 1(0,5:0,5):1:1:1:1 Ab Woche 24: <ul style="list-style-type: none"> Die Hälfte der Patientinnen des Kontrollarms wechselt auf Linzagolix 200 mg + ABT Alle Patientinnen in der Gruppe Linzagolix 200 mg wechseln auf Linzagolix 200 mg + ABT 	Prämenopausale Frauen ≥ 18 Jahren mit starken menstruellen Blutungen (Volumen > 80 ml für zwei Menstruationszyklen) assoziiert mit Uterusmyomen	Gesamt: n = 511 Kontrollarm (n = 103) Linzagolix 100 mg (n = 94) Linzagolix 100 mg + ABT (n = 107) Linzagolix 200 mg (n = 105) Linzagolix 200 mg + ABT (n = 102)	<i>Screening:</i> Insgesamt 6 bis maximal 17 Wochen Zwei komplette Menstruationszyklen; <i>Studiendauer:</i> Behandlungsdauer 52 Wochen Datenschnitte zu Woche 24, Woche 52 und Woche 76 (Nachbeobachtung)	USA 24. Mai 2017 – 12. April 2021	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> Reduktion schwerer menstrueller Blutungen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe Schmerz PGI-I UFS-QoL Symptom Severity Score UFS-QoL Gesamtscore EQ-5D VAS Unerwünschte Ereignisse <u>Klinisch relevante sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> Hb-Konzentration in anämischen Patientinnen

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des Myom- und Uterusvolumens • Reduktion der Knochenmineraldichte
PRIMROSE 2	<p>RCT, doppelblind, parallel, Phase III, Placebo – kontrolliert; Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1:1</p> <p>Ab Woche 24:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Patientinnen des Kontrollarms wechselten auf Linzagolix 200 mg + ABT • Alle Patientinnen des Linzagolix 200 mg Arms wechselten auf Linzagolix 200 mg + ABT 	<p>Prämenopausale Frauen ≥ 18 Jahren mit starken menstruellen Blutungen (Volumen > 80 ml für zwei Menstruationszyklen) assoziiert mit Uterusmyomen</p>	<p>Gesamt: n =501</p> <p>Placebo (n = 102)</p> <p>Linzagolix 100 mg (n = 97)</p> <p>Linzagolix 100 mg + ABT (n = 101)</p> <p>Linzagolix 200 mg (n = 103)</p> <p>Linzagolix 200 mg + ABT (n = 98)</p>	<p><i>Screening:</i> Insgesamt 6 bis maximal 17 Wochen Zwei komplette Menstruationszyklen;</p> <p><i>Studiendauer:</i> Behandlungsdauer 52 Wochen Datenschnitte zu Woche 24, Woche 52 und Woche 76 (Nachbeobachtung)</p>	<p>Ukraine, Polen, Tschechien, Bulgarien, Ungarn, Lettland, Litauen, Rumänien, USA 20. Juni 2017 - 04. Oktober 2021</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion schwerer menstrueller Blutungen <p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Amenorrhoe • Schmerz • PGI-I • UFS-QoL Symptom Severity Score • UFS-QoL Gesamtscore • EQ-5D VAS • Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<u>Klinisch relevante sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Hb-Konzentration in anämischen Patientinnen • Reduktion des Myom- und Uterusvolumens • Reduktion der Knochenmineraldichte
<p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; etc.: et cetera; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen Visuelle Analog Skala; ggf.: gegebenenfalls; Hb: Hämoglobin; mg: Milligramm, ml: Milliliter; n: Anzahl der Patientinnen; PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UFS-QoL: Uterine Fibroid Quality of Life; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; z. B: zum Beispiel.</p>						
<p>Quelle: (4-6, 9, 10)</p>						

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

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1 (Kontrollarm)	Gruppe 2 (Linzagolix 100 mg)	Gruppe 3 (Linzagolix 100 mg + ABT)	Gruppe 4 (Linzagolix 200 mg → 200 mg + ABT)	Gruppe 5 (Linzagolix 200 mg + ABT)	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
PRIMROSE 1	Placebo Linzagolix + Placebo E2/NETA <hr/> Ab Woche 24 50 % verbleibt auf Placebo, 50 % wechselt auf Linzagolix 200 mg + E2 1 mg/ NETA 0,5 mg	Linzagolix 100 mg + Placebo E2/NETA	Linzagolix 100 mg + E2 1 mg/ NETA 0,5 mg	Linzagolix 200 mg + Placebo E2/NETA <hr/> Ab Woche 24 Alle Patientinnen wechseln auf Linzagolix 200 mg + E2 1 mg/ NETA 0,5 mg	Linzagolix 200 mg + E2 1 mg/ NETA 0,5 mg	<u>Vorbehandlung/Begleitmedikation:</u> Eisenersatz bei Hb-Werten < 10 g/dl, Einnahme mindestens 4 Stunden vor Einnahme von Linzagolix
PRIMROSE 2	Placebo Linzagolix + Placebo E2/NETA <hr/> Ab Woche 24 Alle Patientinnen wechseln auf Linzagolix 200 mg + E2 1 mg/ NETA 0,5 mg	Linzagolix 100 mg + Placebo E2/NETA	Linzagolix 100 mg + E2 1 mg/ NETA 0,5 mg	Linzagolix 200 mg + Placebo E2/NETA <hr/> Ab Woche 24 Alle Patientinnen wechseln auf Linzagolix 200 mg + E2 1 mg/ NETA 0,5 mg	Linzagolix 200 mg + E2 1 mg/ NETA 0,5 mg	<u>Vorbehandlung/Begleitmedikation:</u> Eisenersatz bei Hb-Werten < 10 g/dl, Einnahme mindestens 4 Stunden vor Einnahme von Linzagolix
Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; E2/NETA: Estradiol/Norethisteronacetat; dl: Deziliter; etc.: et cetera; g: Gramm; ggf.: gegebenenfalls; Hb: Hämoglobin; mg: Milligramm; z. B.: zum Beispiel. Quelle: (4-6, 9, 10)						

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

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Kontroll-arm N=103	Linza. 100 mg N = 94	Linza. 100 mg + ABT N = 107	Linza. 200 mg N = 105	Linza. 200 mg + ABT N = 102	Kontroll-arm N=102	Linza. 100 mg N = 97	Linza. 100 mg + ABT N = 101	Linza. 200 mg N = 103	Linza. 200 mg + ABT N = 98
<i>Demografische Charakteristika</i>										
Alter [Jahre]										
n	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Mean (SD)	42,0 (5,7)	41,3 (5,9)	41,7 (6,1)	41,3 (6,1)	41,8 (5,9)	42,9 (5,3)	43,4 (5,4)	42,5 (5,1)	42,7 (5,8)	43,1 (4,8)
Median	42,0	42,0	43,0	42,0	41,0	43,0	45,0	43,0	43,0	43,0
Q1; Q3	39,0; 46,0	39,0; 46,0	38,0; 46,0	38,0; 46,0	38,0; 46,0	40,0; 47,0	41,0; 46,0	40,0; 46,0	39,0; 46,0	40,0; 46,0
Min; Max	22; 53	26; 52	26; 54	27; 54	24; 53	28; 54	24; 58	27; 52	20; 56	23; 52
Ethnie [n (%)]										
n	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Schwarz oder afroamerikanisch	65 (63,1)	60 (63,8)	69 (64,5)	68 (64,8)	62 (60,8)	5 (4,9)	4 (4,1)	6 (5,9)	6 (5,8)	4 (4,1)
Kaukasisch	37 (35,9)	28 (29,8)	32 (29,9)	34 (32,4)	36 (35,3)	97 (95,1)	93 (95,9)	95 (94,1)	97 (94,2)	94 (95,9)
Asiatisch	0	2 (2,1)	1 (0,9)	0	3 (2,9)	-	-	-	-	-
Indianische oder aus Alaska stammende Bevölk.-gruppen	1 (1,0)	3 (3,2)	0	0	1 (1,0)	-	-	-	-	-
Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner	0	0	1 (0,9)	0	0	-	-	-	-	-
Andere	0	1 (1,1)	4 (3,7)	3 (2,9)	0	-	-	-	-	-

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

Charakteristikum	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Kontroll-arm N=103	Linza. 100 mg N = 94	Linza. 100 mg + ABT N = 107	Linza. 200 mg N = 105	Linza. 200 mg + ABT N = 102	Kontroll-arm N=102	Linza. 100 mg N = 97	Linza. 100 mg + ABT N = 101	Linza. 200 mg N = 103	Linza. 200 mg + ABT N = 98
Ethnizität [n (%)]										
n	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Hispanoamerikanisch oder Latino	23 (22,3)	20 (21,3)	21 (19,6)	26 (24,8)	21 (20,6)	3 (2,9)	0	3 (3,0)	1 (1,0)	1 (1,0)
Nicht Hispanoamerikanisch oder Latino	80 (77,7)	74 (78,7)	86 (80,4)	78 (74,3)	81 (79,4)	98 (96,1)	96 (99,0)	98 (97,0)	101 (98,1)	96 (98,0)
Keine Angabe	0	0	0	1 (1,0)	0	1 (1,0)	1 (1,0)	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Gewicht [kg]										
n	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Mean (SD)	87,4 (18,9)	90,4 (22,4)	88,6 (18,8)	87,3 (17,7)	88,6 (20,2)	74,4 (16,0)	75,2 (15,6)	74,3 (16,9)	73,8 (15,9)	72,7 (15,2)
Median	85,7	92,1	88,7	86,6	86,6	71,7	71,3	71,0	70,0	70,0
Q1; Q3	71,9; 101,1	71,7; 104,8	73,8; 103,9	73,3; 96,1	73,7; 103,1	64,0; 80,0	65,0; 83,2	61,0; 83,3	62,0; 83,4	62,0; 78,0
Min; Max	47,6; 140,6	42,5; 143,7	54,9; 136,1	44,9; 142,0	53,6; 138,9	47,0; 123,0	47,0; 136,4	48,5; 118,4	42,0; 130,2	47,5; 123,0
BMI [kg/m²]										
n	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Mean (SD)	32,2 (6,9)	33,3 (7,4)	32,7 (6,6)	32,4 (6,5)	33,0 (7,3)	26,8 (5,4)	27,4 (5,7)	27,2 (5,8)	26,8 (5,6)	26,8 (5,5)
Median	31,3	34,7	32,1	31,9	31,8	26,0	26,4	26,5	25,7	26,1
Q1; Q3	27,1; 36,8	27,4; 38,7	27,3; 37,3	27,8; 35,9	28,2; 37,7	22,9; 29,1	23,6; 30,1	22,4; 30,7	22,7; 29,7	22,9; 29,9
Min; Max	19,2; 53,2	19,2; 52,2	21,4; 58,6	18,9; 50,5	19,1; 56,0	18,4; 40,4	18,2; 48,1	18,6; 44,0	18,2; 47,5	16,8; 49,6
<i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>										
Zeit seit Diagnose [Jahre]										
n	101	93	104	104	102	100	96	100	102	96
Median	2,6	3,7	2,4	2,8	3,2	2,7	2,8	3,0	2,5	3,3

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

Charakteristikum	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Kontroll-arm N=103	Linza. 100 mg N = 94	Linza. 100 mg + ABT N = 107	Linza. 200 mg N = 105	Linza. 200 mg + ABT N = 102	Kontroll-arm N=102	Linza. 100 mg N = 97	Linza. 100 mg + ABT N = 101	Linza. 200 mg N = 103	Linza. 200 mg + ABT N = 98
Hauptsymptome [n (%)]										
Schwere menstruelle Blutungen	101 (98,1)	94 (100)	104 (97,2)	105 (100)	101 (99,0)	100 (98,0)	93 (95,9)	95 (94,1)	98 (95,1)	92 (93,9)
Ungewöhnlich längere Menstruationsdauer	48 (46,6)	49 (52,1)	61 (57,0)	45 (42,9)	48 (47,1)	56 (54,9)	49 (50,5)	56 (55,4)	50 (48,5)	48 (49,0)
Abnormale Blutungen zwischen Zyklen	17 (16,5)	16 (17,0)	24 (22,4)	9 (8,6)	11 (10,8)	10 (9,8)	10 (10,3)	14 (13,9)	14 (13,6)	13 (13,3)
Abdominaler Druck	58 (56,3)	66 (70,2)	70 (65,4)	57 (54,3)	62 (60,8)	35 (34,3)	48 (49,5)	46 (45,5)	56 (54,4)	33 (33,7)
Abdominaler Schmerz	78 (75,7)	75 (79,8)	87 (81,3)	72 (68,6)	71 (69,6)	60 (58,8)	55 (56,7)	71 (70,3)	65 (63,1)	53 (54,1)
Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs	28 (27,2)	26 (27,7)	32 (29,9)	26 (24,8)	30 (29,4)	27 (26,5)	19 (19,6)	33 (32,7)	33 (32,0)	26 (26,5)
Erhöhte Harnfrequenz	31 (30,1)	42 (44,7)	45 (42,1)	38 (36,2)	38 (37,3)	21 (20,6)	29 (29,9)	31 (30,7)	40 (38,8)	34 (34,7)
Schmerz im unteren Rückenbereich	56 (54,4)	56 (59,6)	62 (57,9)	60 (57,1)	57 (55,9)	38 (37,3)	44 (45,4)	50 (49,5)	45 (43,7)	40 (40,8)
Unfruchtbarkeit	10 (9,7)	8 (8,5)	4 (3,7)	1 (1,0)	10 (9,8)	4 (3,9)	5 (5,2)	5 (5,0)	5 (4,9)	9 (9,2)

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

Charakteristikum	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Kontroll-arm N=103	Linza. 100 mg N = 94	Linza. 100 mg + ABT N = 107	Linza. 200 mg N = 105	Linza. 200 mg + ABT N = 102	Kontroll-arm N=102	Linza. 100 mg N = 97	Linza. 100 mg + ABT N = 101	Linza. 200 mg N = 103	Linza. 200 mg + ABT N = 98
Vorherige medikamentöse Therapie der Uterusmyome [n (%)]										
n	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Ja	19 (18,4)	21 (22,3)	19 (17,8)	23 (21,9)	20 (19,6)	13 (12,7)	13 (12,7)	15 (14,9)	15 (14,6)	13 (13,3)
Nein	93 (90,3)	87 (92,6)	94 (87,9)	93 (88,6)	87 (85,3)	-	-	-	-	-
Vorherige Operationen aufgrund von Uterusmyomen [n (%)]										
n	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Ja	10 (9,7)	7 (7,4)	13 (12,1)	12 (11,4)	15 (14,7)	11 (10,8)	14 (14,4)	15 (14,9)	5 (4,9)	7 (7,1)
Nein	93 (90,3)	87 (92,6)	94 (87,9)	93 (88,6)	87 (85,3)	-	-	-	-	-
Geplante Operation innerhalb der folgenden 6 Monate [n (%)]										
n	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Ja	0	0	0	0	1 (1,0)	0	0	0	0	0
Nein	103 (100)	94 (100)	107 (100)	105 (100)	101 (99,0)	-	-	-	-	-
Am besten geeignete Operation, wenn die Patientin nicht an einer klinischen Studie teilnehmen würde [n (%)]										

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

Charakteristikum	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Kontroll- arm	Linza. 100 mg	Linza. 100 mg + ABT	Linza. 200 mg	Linza. 200 mg + ABT	Kontroll- arm	Linza. 100 mg	Linza. 100 mg + ABT	Linza. 200 mg	Linza. 200 mg + ABT
	N=103	N = 94	N = 107	N = 105	N = 102	N=102	N = 97	N = 101	N = 103	N = 98
Hysterektomie	28 (27,2)	27 (28,7)	26 (24,3)	26 (24,8)	30 (29,4)	28 (27,5)	31 (32,0)	28 (27,7)	20 (19,4)	23 (23,5)
Fehlend	1 (3,6)	0	0	0	0	-	-	-	-	-
Laparotomisch	9 (33,3)	7 (25,9)	26 (24,3)	7 (26,9)	6 (20,0)	14 (50,0)	16 (51,6)	14 (50,0)	10 (50,0)	11 (47,8)
Laparoskopisch	13 (48,1)	19 (70,4)	21 (80,8)	18 (69,2)	6 (20,0)	12 (42,9)	15 (48,4)	14 (50,0)	10 (50,0)	11 (47,8)
Vaginal	5 (18,5)	1 (3,7)	1 (3,8)	1 (3,8)	1 (3,3)	2 (7,1)	0	0	0	1 (4,3)
Myomektomie	11 (10,7)	15 (16,0)	11 (10,3)	12 (11,4)	14 (13,7)	32 (31,4)	26 (26,8)	27 (26,7)	25 (24,3)	26 (26,5)
Fehlend	0	1 (6,7)	0	0	0	-	-	-	-	-
Laparotomisch	3 (27,3)	5 (35,7)	3 (27,3)	2 (16,7)	5 (35,7)	3 (9,4)	5 (19,2)	6 (22,2)	7 (28,0)	6 (23,1)
Laparoskopisch	5 (45,5)	5 (35,7)	7 (63,6)	8 (66,7)	9 (64,3)	29 (90,6)	20 (76,9)	21 (77,8)	15 (60,0)	19 (73,1)
Hysterosko- pisch	3 (27,3)	4 (28,6)	1 (9,1)	2 (16,7)	0	0	1 (3,8)	0	3 (12,0)	1 (3,8)
Embolisation der Gebärmutterarte- rie	3 (2,9)	0	2 (1,9)	1 (1,0)	0	15 (14,7)	12 (12,4)	14 (13,9)	21 (20,4)	19 (19,4)
Endometriumab- lation	9 (8,7)	10 (10,6)	6 (5,6)	7 (6,7)	8 (7,8)	0	1 (1,0)	0	1 (1,0)	2 (2,0)
MRgFUS/HIFU	-	-	-	-	-	2 (2,0)	0	0	0	0
Andere	0	0	0	2 (1,9)	1 (1,0)	3 (2,9)	0	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (2,0)
Keine	52 (50,5))	42 (44,7)	62 (57,9)	57 (54,3)	49 (48,0)	22 (21,6)	27 (27,8)	31 (30,7)	35 (34,0)	26 (26,5)
Durchschnittliche Dauer vorheriger Menstruationszyklen [Tage]										
n	103	94	107	104	102	102	97	101	103	98
Mean (SD)	27,1 (3,1)	27,9 (2,9)	27,1 (2,8)	27,3 (3,0)	27,7 (2,7)	27,7 (2,4)	28,0 (1,9)	27,4 (2,3)	27,7 (1,8)	27,5 (2,2)
Median	28,0	28,0	28,0	28,0	28,0	28,0	28,0	28,0	28,0	28,0
Min; Max	21; 38	21; 35	21; 35	21; 35	21; 35	21; 34	23; 36	21; 33	21; 35	21; 34

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

Charakteristikum	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Kontroll-arm N=103	Linza. 100 mg N = 94	Linza. 100 mg + ABT N = 107	Linza. 200 mg N = 105	Linza. 200 mg + ABT N = 102	Kontroll-arm N=102	Linza. 100 mg N = 97	Linza. 100 mg + ABT N = 101	Linza. 200 mg N = 103	Linza. 200 mg + ABT N = 98
Ausgangswert MBL [ml]										
n	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Mean (SD)	195,0 (110,4)	197,0 (110,4)	202,2 (114,4)	204,6 (119,2)	194,7 (117,1)	216,8 (129,1)	244,5 (162,8)	192,8 (92,8)	216,8 (137,0)	212,7 (142,8)
Median	160,4	161,3	153,8	156,8	165,7	175,9	191,5	161,4	157,7	163,9
Min; Max	82,9; 622,8	84,4; 781,9	85,1; 698,4	82,0; 768,5	82,3; 933,4	80,9; 679,8	83,8; 912,2	82,0; 519,8	83,6; 702,1	89,2; 897,5
Dicke des Endometriums [mm]										
n	96	91	98	98	98	101	95	100	103	97
Mean (SD)	9,5 (4,6)	10,1 (5,4)	9,6 (4,9)	10,5 (5,3)	9,9 (5,1)	9,2 (3,5)	8,1 (3,6)	8,9 (3,9)	9,0 (3,7)	9,4 (4,4)
Median	9,0	9,0	9,0	10,0	9,0	9,0	8,0	9,0	8,0	9,0
Kalkuliertes Uterusvolumen [cm ³]										
n	101	91	106	105	101	102	94	101	103	97
Mean (SD)	413,5 (342,5)	454,3 (351,3)	397,3 (283,9)	378,3 (282,1)	361,9 (267,6)	263,8 (191,6)	251,7 (163,0)	240,1 (149,6)	263,5 (252,7)	258,5 (178,2)
Median	303,0	332,1	302,3	266,2	285,6	213,5	198,3	199,6	195,6	210,1
Min; Max	81; 1788	78; 1677	32; 1401	61; 1428	70; 1556	61; 1127	40; 1035	42; 857	36; 2075	54; 1124
Gesamtes Uterusmyomvolumen [cm ³]										
n	98	88	101	102	99	102	94	101	102	97
Mean (SD)	98,7 (119,9)	127,1 (143,1)	120,5 (149,0)	90,2 (113,4)	103,4 (151,5)	93,1 (90,3)	94,3 (118,7)	87,3 (124,2)	86,1 (116,0)	92,1 (104,1)
Median	50,7	71,5	66,5	44,9	56,9	57,5	53,7	44,8	43,4	58,9

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

Charakteristikum	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Kontroll- arm N=103	Linza. 100 mg N = 94	Linza. 100 mg + ABT N = 107	Linza. 200 mg N = 105	Linza. 200 mg + ABT N = 102	Kontroll- arm N=102	Linza. 100 mg N = 97	Linza. 100 mg + ABT N = 101	Linza. 200 mg N = 103	Linza. 200 mg + ABT N = 98
Min; Max	0; 534	3; 594	1; 775	0; 592	1; 1142	5; 384	5; 744	2; 692	4; 823	6; 689
FIGO Klassifizierung von 0, 1 oder 2 bei mindestens einem Myom										
n	100	93	105	103	100	102	95	101	103	98
Ja (n; %)	34 (34,0)	25 (26,9)	28 (26,7)	21 (20,4)	24 (24,0)	30 (29,4)	26 (27,4)	32 (31,7)	30 (29,1)	27 (27,6)
Systolischer Blutdruck [mmHg]										
n	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Mean (SD)	124,7 (13,5)	122,6 (16,5)	123,4 (11,2)	122,1 (13,3)	124,7 (14,9)	121,0 (12,9)	120,0 (9,8)	121,1 (11,5)	121,9 (12,7)	119,2 (9,8)
Median	124,0	120,0	122,0	122,0	124,0	120,0	120,0	120,0	120,0	120,0
Min; Max	-	-	-	-	-	96; 185	93; 148	93; 158	92; 191	94; 150
Diastolischer Blutdruck [mmHg]										
n	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Mean (SD)	79,8 (10,2)	79,2 (11,7)	80,7 (9,5)	80,2 (10,2)	80,2 (10,0)	76,8 (9,2)	75,9 (8,2)	75,5 (9,6)	75,4 (8,8)	74,0 (7,3)
Median	80,0	80,0	81,0	80,0	80,0	78,5	75,0	76,0	75,0	74,0
Min; Max	-	-	-	-	-	60; 119	59; 105	53; 98	55; 112	58; 91
Herzfrequenz [Schläge/Minute]										
n	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Mean (SD)	73,4 (10,5)	76,6 (9,1)	74,8 (9,4)	73,4 (10,2)	74,9 (9,7)	74,7 (7,4)	73,4 (7,3)	74,7 (7,2)	74,5 (8,1)	72,6 (6,7)
Median	73,0	76,0	74,0	73,0	74,0	74,0	72,0	74,0	74,0	72,0
Min; Max	-	-	-	-	-	56; 100	52; 94	55; 98	59; 106	60; 96

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

Charakteristikum	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Kontroll- arm N=103	Linza. 100 mg N = 94	Linza. 100 mg + ABT N = 107	Linza. 200 mg N = 105	Linza. 200 mg + ABT N = 102	Kontroll- arm N=102	Linza. 100 mg N = 97	Linza. 100 mg + ABT N = 101	Linza. 200 mg N = 103	Linza. 200 mg + ABT N = 98
QTcF Intervall [ms]										
n	69	65	73	76	70	37	37	43	40	32
Mean (SD)	420,8 (19,2)	418,8 (16,7)	418,2 (18,7)	423,2 (20,1)	421,5 (18,2)	411,4 (16,3)	413,6 (19,3)	418,5 (20,6)	419,5 (22,4)	417,9 (22,9)
Median	418,0	420,0	420,0	422,0	422,0	411,0	407,0	418,0	422,5	422,5
Min; Max	-	-	-	-	-	381; 456	386; 463	370; 465	355; 464	360; 457
Hb-Konzentration [g/dl]										
n	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Mean (SD)	10,96 (1,52)	10,56 (1,67)	10,45 (1,77)	10,70 (1,80)	10,79 (1,79)	11,70 (1,63)	11,20 (1,76)	11,45 (1,81)	11,60 (1,77)	11,34 (1,62)
Median	11,00	10,75	10,50	10,90	10,85	12,00	11,30	11,60	11,70	11,65
Min; Max	-	-	-	-	-	6,8; 15,1	5,6; 14,4	5,5; 15,6	7,0; 15,1	7,3; 14,0
Hb-Kategorie auf Basis der Schwellenwertes 10 (g/dl)										
n	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
< 10	26 (25,2)	31 (33,0)	38 (35,5)	38 (36,2)	31 (30,4)	14 (13,7)	21 (21,6)	16 (15,8)	18 (17,5)	24 (24,5)
≥ 10	77 (74,8)	63 (67,0)	69 (64,5)	67 (63,8)	71 (69,6)	88 (86,3)	76 (78,4)	85 (84,2)	85 (82,5)	74 (75,5)
Hb-Kategorie auf Basis des Schwellenwertes 12 (g/dl)										
n	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
< 12	76 (73,8)	68 (72,3)	86 (80,4)	76 (72,4)	72 (70,6)	51 (50,0)	61 (62,9)	59 (58,4)	57 (55,3)	56 (57,1)
≥ 12	27 (26,2)	26 (27,7)	21 (19,6)	29 (27,6)	30 (29,4)	51 (50,0)	36 (37,1)	42 (41,6)	46 (44,7)	42 (42,9)

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

Charakteristikum	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Kontroll- arm	Linza. 100 mg	Linza. 100 mg + ABT	Linza. 200 mg	Linza. 200 mg + ABT	Kontroll- arm	Linza. 100 mg	Linza. 100 mg + ABT	Linza. 200 mg	Linza. 200 mg + ABT
	N=103	N = 94	N = 107	N = 105	N = 102	N=102	N = 97	N = 101	N = 103	N = 98

Abkürzungen: ABT: Add-Back-Therapie; BMI: Body Mass Index; cm: Zentimeter; dl: Deziliter; FIGO: International Federation of Gynaecology and Obstetrics; g: Gramm; Hb: Hämoglobin; HIFU: Hochintensiver fokussierter Ultraschall; kg: Kilogramm; Linza.: Linzagolix; m: Meter; Max: Maximum; MBL: menstrueller Blutverlust; mg: Milligramm; Min: Minimum; ml: Milliliter; mm: Millimeter; mmHg: Torr/Millimeter-Quecksilbersäule; MRgFUS: Magnetresonanztomographie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie; ms: Millisekunden; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; QTcF: nach Fridericia-Formel frequenzkorrigierte QT-Zeit; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SD: Standardabweichung.

Quelle: (4, 9)

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

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

PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 sind prospektive, randomisierte, parallele, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Linzagolix bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen.

Population

Die Studienpopulation umfasste prämenopausale Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren mit symptomatischen Uterusmyomen. Im Screening-Prozess wurden diese in die Studie eingeschlossen, wenn der menstruelle Blutverlust (MBL) während der ersten 8 Tage von zwei aufeinander folgenden Menstruationszyklen mehr als 80 ml betrug. Die Studie PRIMROSE 1 wurde in den USA durchgeführt. Die Studie PRIMROSE 2 wurde in 9 Ländern in Europa und Nordamerika durchgeführt: Bulgarien, Tschechien, Ungarn, Lettland, Litauen, Polen, Rumänien, Ukraine und USA.

Für die Studie PRIMROSE 1 wurden 574 Patientinnen randomisiert. Davon erhielten 526 Patientinnen mindestens eine Dosis Studienmedikation (*Safety Analysis Set*, SAF). 15 Patientinnen, die die Behandlung mit der Studienmedikation an Tag 1 begonnen hatten, wurden aufgrund von Ergebnissen zum Vorliegen einer/s Osteoporose(-risikos)/metabolischen Knochenerkrankung (Ausschlusskriterium 19) und/oder Laborwertabweichungen (Ausschlusskriterium 20) zur Baseline, die vor Tag 1 erhoben wurden und deren Ergebnisse erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 vorlagen, von der Studie ausgeschlossen. Das *Full Analysis Set* (FAS) umfasst entsprechend 511 Patientinnen.

Für die Studie PRIMROSE 2 wurden 535 Patientinnen randomisiert. Davon erhielten 511 Patientinnen mindestens eine Dosis Studienmedikation (SAF). 10 Patientinnen, die die Behandlung mit Studienmedikation an Tag 1 begonnen hatten, wurden aufgrund von Ergebnissen zum Vorliegen einer/s Osteoporose(-risikos)/metabolischen Knochenerkrankung (Ausschlusskriterium 19) und/oder Laborwertabweichungen (Ausschlusskriterium 20) zur Baseline, die vor Tag 1 erhoben wurden und deren Ergebnisse erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 vorlagen, von der Studie ausgeschlossen. Das FAS umfasst entsprechend 501 Patientinnen.

Da die Prävalenz und Symptomatik von Myomen bei afroamerikanischen Frauen stärker ausgeprägt sind, wurde die Randomisierung in beiden Studien für dieses Merkmal stratifiziert. Die Patientinnen wurden je in einem Verhältnis von 1:1:1:1:1 einer von fünf Behandlungsgruppen zugeteilt:

- Placebo (Placebo Linzagolix + Placebo ABT)
- Linzagolix 100 mg (Linzagolix 100 mg + Placebo ABT)
- Linzagolix 100 mg + ABT (Linzagolix 100 mg + ABT)
- Linzagolix 200 mg (Linzagolix 200 mg + Placebo ABT)
- Linzagolix 200 mg + ABT (Linzagolix 200 mg + ABT)

Unterschiede im Studiendesign sind im entsprechenden unten folgenden Abschnitt beschrieben.

Der Patientenfluss ist jeweils in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt (s. Abbildung 4-36 bis Abbildung 4-41).

Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Die wesentlichen Einschlusskriterien für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 waren:

- Uterus myomatosus < 20 Wochen* (bezieht sich auf die Größe der Gebärmutter in Form von äquivalenten Schwangerschaftswochen) oder < 20 cm vom Gebärmutterhals bis zum Fundus, gemessen durch Ultraschall
- Mindestens ein Myom mit einem längsten Durchmesser von ≥ 2 cm oder mehrere kleine Myome mit einem berechneten Uterusvolumen von insgesamt ≥ 200 cm³, dokumentiert durch Beckenultraschall, wobei kein Myom > 12 cm im Durchmesser sein darf;
- Menstruationszyklen ≥ 21 Tage und ≤ 40 Tage vor Beginn der Untersuchung;
- Ungewöhnlich starke Menstruationsblutungen (stark oder länger als 5 Tage andauernd) bei der Mehrzahl der Perioden in den letzten 6 Monaten; und
- Menstrueller Blutverlust (MBL) > 80 ml für die ersten 8 Tage von 2 aufeinanderfolgenden Menstruationszyklen während der Screening-Phase (ein dritter Menstruationszyklus konnte herangezogen werden, wenn der MBL für die ersten 8 Tage des ersten Zyklus ≤ 80 ml war).

Die wichtigsten Ausschlusskriterien für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 waren:

- Schwangerschaft, Stillen oder die Absicht, während der Studiendauer schwanger zu werden;
- Operative Eingriffe an der Gebärmutter, die die Studie beeinträchtigen würden;
- Ausschließlich subseröse Myome (FIGO-Klassifikation Typ 7);
- Symptome, die so schwerwiegend sind, dass sie unabhängig von der Behandlung innerhalb von 6 Monaten operiert werden müssen;
- Signifikante Befunde bei der Brustuntersuchung oder beim Papanicolaou-Abstrich (PAP), die eine Behandlung erfordern;

- Vorgeschichte von Gebärmutter-, Gebärmutterhals-, Eierstock- oder Brustkrebs oder einer östrogenabhängigen Neoplasie;
- Vorgeschichte einer atypischen Hyperplasie oder Adenokarzinom der Gebärmutter-schleimhaut;
- Uteruspolypen > 2 cm oder andere klinisch bedeutsame gynäkologische Erkrankungen, die bei einem Screening-Ultraschall oder einer Endometriumbiopsie festgestellt wurden;
- Signifikant verkalkte Myome und/oder verkalkte Gebärmutter;
- Nicht diagnostizierte abnorme Gebärmutterblutungen;
- Nachgewiesene schwere Gerinnungsstörung (z. B. Hämophilie oder Von-Willebrand-Krankheit);
- Hb-Wert < 6 g/dl;
- Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT) oder Gesamtbilirubin \geq 2-fach der oberen Grenze der Norm (ULN);
- Klinisch signifikant abnormales Elektrokardiogramm (EKG) oder EKG mit QT-Intervall korrigiert für die Herzfrequenz (QTc) unter Verwendung der Fridericia-Korrekturformel (QTcF) > 470 ms beim Screening oder an Tag 1 (vor der ersten Dosis);
- Signifikantes Osteoporoserisiko oder Vorgeschichte von Osteoporose oder anderen metabolischen Knochenerkrankungen; oder
- Jede Kontraindikation für eine E2/NETA-Zusatztherapie.

Studiendesign

Zu Beginn der Studien wurde der menstruelle Blutverlust über die AH-Methode über zwei vollständige Menstruationszyklen bestimmt. Eingeschlossen wurden die Patientinnen bei einem MBL von > 80 ml. Es konnte ein dritter Menstruationszyklus eingeschlossen werden, wenn der MBL in den ersten 8 Tagen des ersten Menstruationszyklus aufgrund der fehlenden Verwendung von Hygieneschutz \leq 80 ml war. Während dieses Screening-Zeitraums sollten die Patientinnen kein Studienmedikament erhalten. Im Anschluss wurden die Patientinnen in die fünf Studienarme nach Ethnie stratifiziert randomisiert, um eine homogene Verteilung von schwarzen/afroamerikanischen Studienteilnehmerinnen in den verschiedenen Behandlungsarmen sicherzustellen.

Das Studiendesign der Studien PRIMROSE 1 und 2 ist bis zu Woche 24 vergleichbar. Zur Woche 24-Visite, fanden in den beiden Studien folgende Behandlungswechsel statt:

PRIMROSE 1:

- Die Hälfte der Patientinnen aus der Placebo-Gruppe wurde auf Linzagolix 200 mg + ABT umgestellt, während die andere Hälfte weiterhin Placebo erhielt. Diese Zuteilung wurde im Rahmen der Randomisierung festgelegt.
- Alle Patientinnen der Gruppe Linzagolix 200 mg ohne ABT wurden auf Linzagolix 200 mg + ABT umgestellt.

PRIMROSE 2:

- Alle Patientinnen aus der Placebo-Gruppe und alle Patientinnen aus der Gruppe Linzagolix 200 mg ohne ABT wurden auf Linzagolix 200 mg + ABT umgestellt.

Die Studiendesigns der Studien PRIMROSE 1 und 2 sind in Abbildung 4-2 und Abbildung 4-3 dargestellt.

Der primäre Endpunkt in beiden Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 war die Reduktion schwerer menstrueller Blutungen assoziiert mit Uterusmyomen nach 24 Wochen. Eine Reduktion schwerer menstrueller Blutungen war definiert als $MBL \leq 80 \text{ mL}$ und $\geq 50 \%$ Reduktion vom Ausgangswert. Weitere erhobene patientenrelevante Endpunkte sind unter Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt.

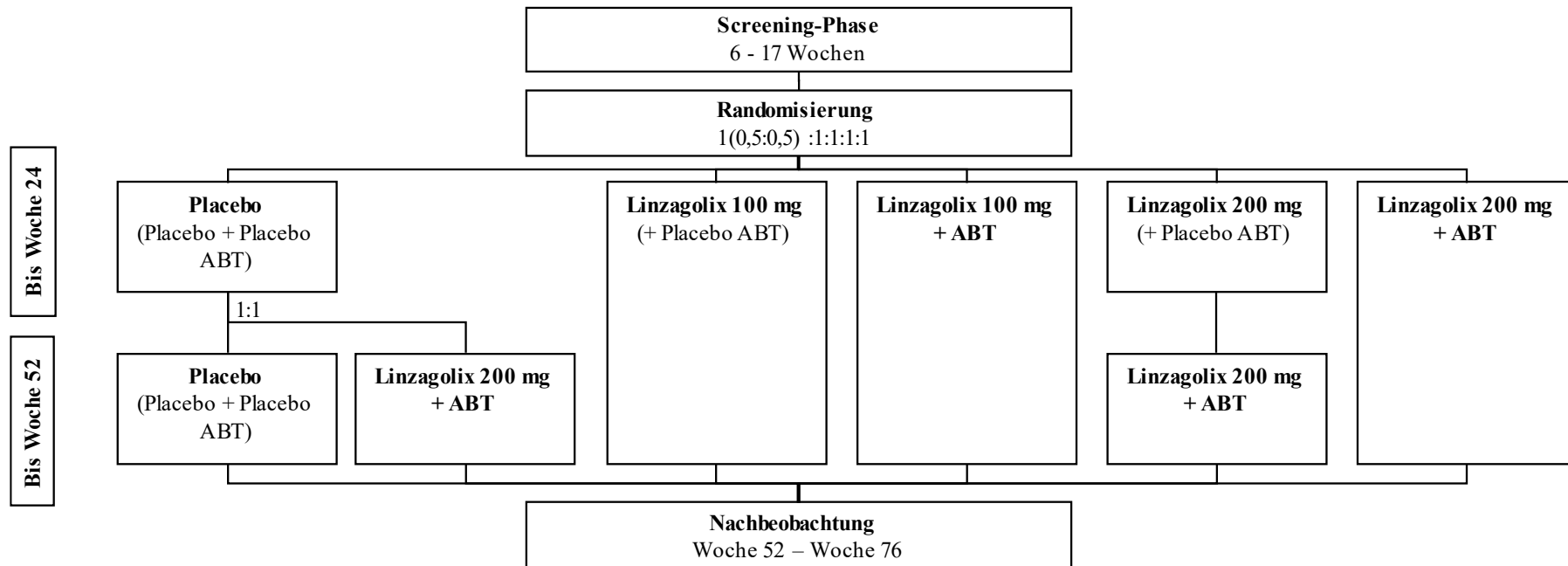


Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie PRIMROSE 1

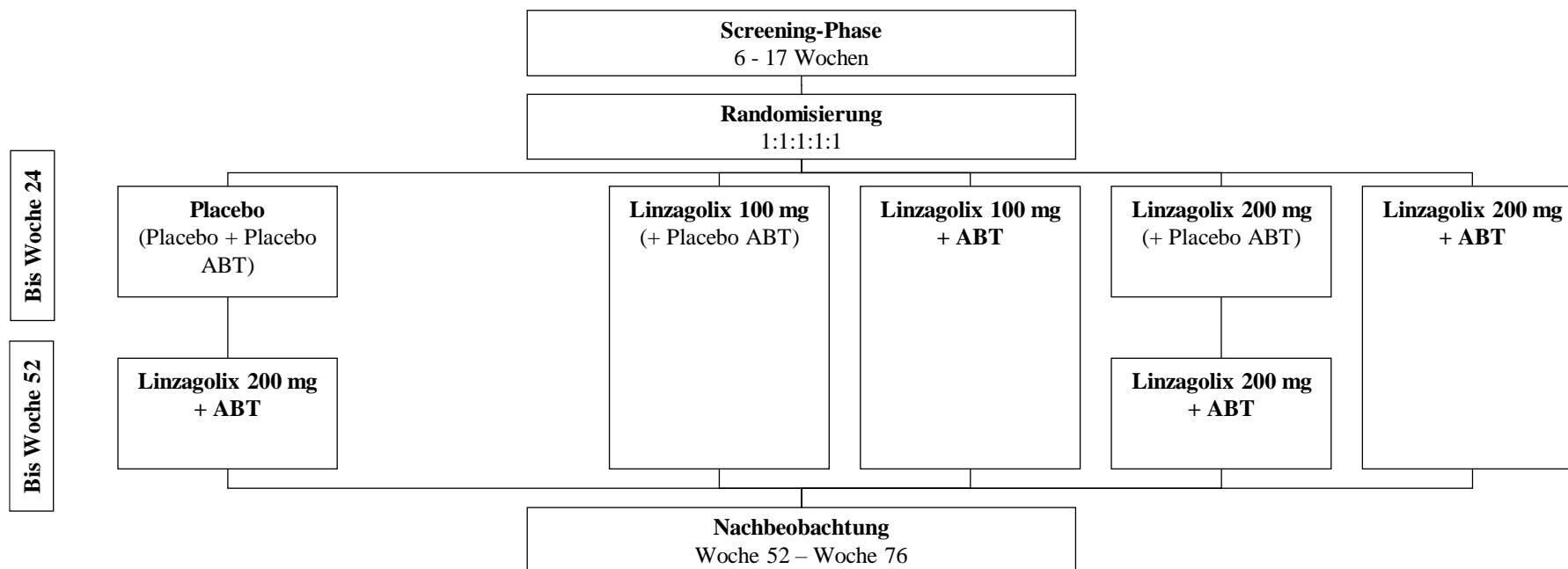


Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie PRIMROSE 2

Analysezeitpunkte

Beide Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 sind abgeschlossen. A priori geplante Analysen wurden zu den jeweiligen Analysezeitpunkten in Woche 24, Woche 52 und Woche 76 (Nachbeobachtung) durchgeführt, nachdem jeweils alle randomisierten Patientinnen zum entsprechenden Zeitpunkt die Studie abgeschlossen oder abgebrochen hatten. Die Ergebnisse sind sukzessive in Studienberichten bzw. Addenda enthalten (4-6, 9, 10). In dem vorliegenden Dossier werden primär die Ergebnisse der Analysen nach 24 Wochen dargestellt, da in diesem Zeitraum ein adäquater Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm gegeben ist. Ergebnisse bis 52 Wochen, d. h. über die gesamte Behandlungsphase, werden ergänzend dargestellt.

Patientencharakteristika

Die generellen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika waren in allen Behandlungsgruppen zur Baseline vergleichbar. Die Ergebnisse sind umfassend in Tabelle 4-22 dargestellt. Unterschiede in den Charakteristika der Studienpopulation zwischen den Studien sind durch die unterschiedlichen ethnischen Anteile zu erklären (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

PRIMROSE 1:

Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug 41,6 (Standardabweichung (SD) = 5,9) Jahre und das mittlere Gewicht betrug 88,4 (19,5) kg (siehe Tabelle 4-22). Etwa 63 % der Patientinnen waren schwarz oder afroamerikanisch und etwa ein Drittel (32,7 %) war weiß.

Die häufigsten Symptome der Uterusmyome waren starke Menstruationsblutungen (98,8 %) und Unterleibsschmerzen (75,0 %). Die mediane Zeit seit der Diagnose ihrer Uterusmyome betrug 2,91 Jahre für die Studienpopulation und war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Insgesamt gaben 20,0 % der Patientinnen an, eine medikamentöse Therapie einzunehmen, und 11,2 % gaben an, eine Operation oder andere Therapie zur Behandlung von Uterusmyomen durchgeführt zu haben (siehe Tabelle 4-22).

Der mittlere MBL betrug für die Gesamtpopulation 198,78 (SD = 114,08) ml und war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Der mittlere Hb-Wert für die Gesamtpopulation betrug 10,7 (SD = 1,72) g/dl und war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Insgesamt hatten 74,0 % der Studienpopulation einen Ausgangs-Hb-Wert < 12 g/dl, was auf eine Anämie hinweist. Etwa ein Drittel der Patientinnen hatte einen schwer anämischen Ausgangs-Hb-Wert < 10 g/dl. Hier lag der Anteil der Patientinnen zwischen 25,2 % in der Placebo-Gruppe und 36,2 % in der Gruppe Linzagolix 200 mg + ABT.

Das mittlere Volumen des ersten Myoms betrug in der Gesamtpopulation 72,0 (SD = 101,3) cm³. In der Gruppe Linzagolix 100 mg + ABT war das mittlere Volumen mit 93,0 cm³ am größten, in allen anderen Gruppen lag die Spannweite zwischen 62,2 und 71,1 cm³. Die Einstufungen der Myome nach FIGO-System (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*) waren über alle Behandlungsgruppen vergleichbar. Fast alle Patientinnen (99,4 %) hatten ein oder mehrere Myome mit einem Durchmesser von > 2 cm gemäß Einschlusskriterien.

Die Prüferkategorisierten die Patientinnen anhand des chirurgischen Eingriffs, den diese als angemessen und indiziert erachten würden, wenn die Patientinnen nicht an einer klinischen Studie teilnehmen würden. Bei 26,8 % der Patientinnen wäre dies eine Hysterektomie, bei 12,3 % der Patientinnen eine Myomektomie und bei 7,8 % der Patientinnen eine Endometriumablation. Eine Embolisierung der Gebärmutterarterie und „andere“ Eingriffe wurden jeweils bei weniger als 10 Patientinnen angegeben. Bei etwa der Hälfte aller Patientinnen wurde kein chirurgischer Eingriff als indiziert angesehen.

PRIMROSE 2:

Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug 42,9 (SD = 5,3) Jahre und das mittlere Gewicht betrug 74,1 (SD = 15,9) kg (siehe Tabelle 4-22). Etwa 95 % der Patientinnen waren weiß und etwa 5 % waren schwarz oder afroamerikanisch.

Die häufigsten Symptome der Uterusmyome waren starke Menstruationsblutungen (95,4 %) und Unterleibsschmerzen (60,7 %). Die mediane Zeit seit der Diagnose ihrer Uterusmyome betrug 2,8 Jahre für die Studienpopulation und war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Insgesamt gaben 12,6 % der Patientinnen an, eine medikamentöse Therapie einzunehmen oder erhalten zu haben, und 10,4 % gaben an, bereits eine Operation oder andere nicht-medikamentöse Therapie zur Behandlung von Uterusmyomen durchgeführt zu haben (siehe Tabelle 4-22).

Der mittlere MBL betrug für die Gesamtpopulation 216,53 (SD = 135,02) ml und war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Der mittlere Hb-Wert für die Gesamtpopulation betrug 11,46 (SD = 1,72) g/dl und war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Insgesamt hatten 56,7 % der Studienpopulation einen anämischen Ausgangs-Hb-Wert < 12 g/dl und 18,6 % der Patientinnen einen schwer anämischen Ausgangs-Hb-Wert < 10 g/dl. Hier lag der Anteil der Patientinnen zwischen 13,7 % in der Placebo-Gruppe und 24,5 % in der Gruppe Linzagolix 200 mg + ABT.

Das mittlere Volumen des ersten Myoms betrug in der Gesamtpopulation 90,5 (SD = 110,8) cm³ und war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Einstufungen der Myome nach FIGO-System waren über alle Behandlungsgruppen vergleichbar. Alle Patientinnen (100 %) hatten ein oder mehrere Myome mit einem Durchmesser von > 2 cm gemäß Einschlusskriterien. Abnorme, aber nicht klinisch signifikante Befunde wurden bei 10 Patientinnen (insgesamt 2,0 %) für das linke Ovar und bei 7 Patientinnen (insgesamt 1,4 %) für das rechte Ovar festgestellt.

Die Prüferkategorisierten die Patientinnen anhand des chirurgischen Eingriffs, den diese als angemessen und indiziert erachten würden, wenn die Patientinnen nicht an einer klinischen Studie teilnehmen würden. Bei 27,1 % der Patientinnen wäre dies eine Myomektomie, bei 25,9 % der Patientinnen eine Hysterektomie und bei 16,2 % der Patientinnen eine Embolisierung der Gebärmutterarterie. Eine Endometriumablation, eine fokussierte Ultraschalltherapie (MRgFUS/HIFU) und "andere" Eingriffe wurden jeweils bei weniger als 10 Patientinnen angegeben. Nur bei 28,1 % aller Patientinnen wurde kein Eingriff als indiziert angesehen.

Bedeutsame Begleitmedikation

Verhütung/Kontrazeptiva

Patientinnen mussten vom Beginn der Screening-Phase bis 12 Wochen nach Ende der Behandlung nicht-hormonelle Verhütungsmethoden verwenden. Es mussten dabei zwei Methoden der nicht-hormonellen Empfängnisverhütung kombiniert werden, z. B. Kondome mit Spermizid. Diese wurden den Patientinnen während der Studie kostenlos zur Verfügung gestellt.

In dem Nachbeobachtungszeitraum von Woche 64 bis Woche 76 sollten die Patientinnen weiterhin verhüten, allerdings waren sowohl hormonelle als auch nicht-hormonelle Methoden zulässig.

Eisensupplemente

Wenn der Hb-Wert einer Patientin bei einer Visite unter 10 g/dl lag, erhielt die Patientin so lange eine Eisensupplementierung, bis der Hb-Wert um mindestens 2 g/dl gestiegen war und über der unteren Grenze des Normalbereichs von 12 g/dl lag. Sobald der Normalwert erreicht war, sollte die Eisensupplementierung eingestellt werden.

In Ermangelung von Daten über Interaktionen mit Linzagolix sollten Eisenpräparate mindestens 4 Stunden vor oder nach der Einnahme von Linzagolix eingenommen werden, da Eisenpräparate Berichten zufolge die Absorption von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln verringern können. Es wurde empfohlen, das Studienpräparat morgens und das Eisenpräparat mit dem Mittag- oder Abendessen, jedoch mindestens 30 min vor dem Schlafengehen einzunehmen.

Während der Verwendung von Eisensupplementen sollten die Patientinnen die benutzten und unbenutzten Blister bei jeder Studienvisite zur Beurteilung mitbringen. Die Einnahme von Eisenpräparaten wurde im entsprechenden eCRF dokumentiert.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 auf den deutschen Versorgungskontext ist insgesamt gegeben.

Die Studie PRIMROSE 1 wurde in den USA und die Studie PRIMROSE 2 zum Großteil in Europa durchgeführt.

Die Behandlung von Patientinnen mit Uterusmyomen ist im internationalen Kontext weitestgehend vergleichbar und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die verwendeten Begleitmedikationen und Möglichkeiten zur Supplementierung entsprechen der gängigen Praxis. Systematische Reviews und Analysen zu Risikofaktoren für die Entwicklung und klinische Ausprägung von Uterusmyomen deuten konsistent auf die Ethnie „schwarz oder afroamerikanisch“ als bedeutsamen Risikofaktor hin (75-77). Studienergebnisse sollten daher vor dem Hintergrund der relevanten Unterschiede der Zusammensetzung der nordamerika-

nischen und europäischen bzw. deutschen Bevölkerung in Bezug auf den Anteil der o. g. Ethnie betrachtet werden.

Der Anteil an Patientinnen der Ethnie „schwarz oder afroamerikanisch“ liegt in der amerikanischen Studie PRIMROSE 1 bei etwa 63 %, in der europäischen Studie PRIMROSE 2 liegt dieser bei unter 5 % (siehe Tabelle 4-22). Daraus ergibt sich, dass mit der Studie PRIMROSE 2 eine für Deutschland aussagekräftigere Studie vorliegt, da hier der europäische Kontext mit einer vergleichbaren demografischen Zusammenstellung adäquater abgebildet wird.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studien. Sie entsprechen der Evidenzstufe Ib. Die Zuteilung der Patientinnen in die jeweiligen Studienarme erfolgte mittels IWRS anhand einer Computer-generierten Randomisierungsliste entsprechend der zufälligen Behandlungszuordnung auf Basis permutierter Blöcke. Patientinnen und Prüffärzte waren während des gesamten Studienverlaufs verblindet. Alle Endpunkte wurden entsprechend adäquater und in der klinischen Praxis etablierter Methoden sowie gemäß der Präspezifizierung im Studienprotokoll erhoben. Es liegen keine sonstigen Aspekte, die einen Anhaltspunkt für ein hohes Verzerrungspotenzial liefern würden, vor. Das Verzerrungspotenzial wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Kategorie	Studienendpunkt	Operationalisierung in PRIMROSE 1 & PRIMROSE 2
Mortalität	Todesfälle	<ul style="list-style-type: none"> Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst
Morbidität	Reduktion schwerer menstrueller Blutungen	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patientinnen mit Reduktion schwerer menstrueller Blutungen Zeit bis zur Reduktion schwerer menstrueller Blutungen Tatsächlicher MBL Anzahl der Blutungstage
	Amenorrhoe	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe Zeit bis zur Amenorrhoe
	Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen ^a	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Hämoglobinkonzentration anämischer Patientinnen im Vergleich zum Ausgangswert Änderung der Hämoglobinkonzentration anämischer Patientinnen nach Kategorie
	Schmerz	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Schmerzen im Vergleich zum Ausgangswert Anteil der Patientinnen mit einer Pain NRS Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite
	PGI-I	<ul style="list-style-type: none"> Ausmaß der Veränderung gemäß PGI-I Anteil der Patientinnen mit einem PGI-I von 1 oder 2 Punkten
	UFS-QoL Symptom Severity Score	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung im UFS-QoL Symptom Severity Score im Vergleich zum Ausgangswert Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung im UFS-QoL Symptom Severity Score um mindestens 15 % der Skalenspannweite
	EQ-5D VAS	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung in der EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung in der EQ-5D VAS um mindestens 15 % der Skalenspannweite

Kategorie	Studienendpunkt	Operationalisierung in PRIMROSE 1 & PRIMROSE 2
	Reduktion des Myom- und Uterusvolumens ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des Myomvolumens • Reduktion des Uterusvolumens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	UFS-QoL Gesamtscore	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im UFS-QoL Gesamtscore im Vergleich zum Ausgangswert • Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung im UFS-QoL Gesamtscore um mindestens 15 % der Skalenspannweite
Sicherheit und Verträglichkeit	Unerwünschte Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten UE <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE ○ Milde UE ○ Moderate UE ○ Milde oder moderate UE ○ Schwere UE ○ Schwerwiegende UE ○ UE, die zum Therapieabbruch führen • UE nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE mit einer Häufigkeit von ≥ 10 %, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind ○ Schwere UE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 %, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind ○ Schwerwiegende UE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 %, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind ○ UE, die zum Therapieabbruch führen
	Reduktion der Knochenmineraldichte ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert • Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert
<p>a: Ergänzend berichteter klinisch relevanter Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet. Abkürzungen: EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; Hb: Hämoglobin; MBL: Menstrueller Blutverlust; NRS: Numerical Rating Scale; PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; UFS-QoL: Uterine fibroid symptom and health-related quality of life.</p>		

Der Einfluss der Behandlung mit Linzagolix auf die Mortalität wurde in den Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 nicht als eigenständiger Endpunkt, jedoch im Rahmen der Erfassung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führen, erhoben. Weder in der Studie PRIMROSE 1, noch in der Studie PRIMROSE 2, traten Indikations- oder Medikations-bedingte Todesereignisse auf.

In der Studie PRIMROSE 1 verstarb eine Patientin (Behandlungsarm: 200 mg Linzagolix, Wechsel zu 200 mg Linzagolix + ABT ab Woche 24) bei einem Autounfall, bevor sie ihre Studienvsiste in Woche 52 abschließen konnte. Der Autounfall ereignete sich einen Monat nach letzter Einnahme der Studienmedikation. Der Grund für die Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation wurde als „Unbekannter Grund, da die Patientin nicht in der Lage war, Angaben zu machen“ angegeben und der Autounfall wurde aufgrund seines fatalen Ausgangs als unerwünschtes Ereignis geführt, der zur Beendigung der Studienteilnahme führte. Aufgrund des zeitlichen Abstands zwischen letzter Gabe der Studienmedikation und des Unfalls liegt eine zusammenhängende Kausalität jedoch nicht nahe.

4.3.1.3.1 Morbidität – RCT

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

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

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

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Reduktion schwerer menstrueller Blutungen

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von *Reduktion schwerer menstrueller Blutungen*

Studie	Operationalisierung
PRIMROSE 1	<p>Menstruelle Blutungen beschreiben alle Blutungen im Zusammenhang mit dem Menstruationszyklus. Der tägliche menstruelle Blutverlust (<i>menstrual blood loss</i>, MBL) wurde kontinuierlich durch die gängige AH-Methode bis Woche 52 ermittelt (siehe Abschnitt 4.2.5.1). Den Patientinnen wurden Tampons und Binden zur Verfügung gestellt, die für die Verwendung mit dieser Methode validiert waren. Die Patientinnen wurden angewiesen, diese validierten Hygieneprodukte während der gesamten Studie zu verwenden. Falls die Studienteilnehmerinnen entweder nicht in der Lage waren oder es vorzogen, die validierten Hygieneprodukte nicht zu verwenden; durften sie nicht validierte Produkte benutzen. Benutzte Hygieneprodukte mussten innerhalb von 3 Wochen von den Studienteilnehmerinnen an das zuständige Labor versandt werden.</p> <p>Als zentrales Einschlusskriterium musste der MBL in der Screening-Phase während der ersten 8 Tage von zwei Menstruationszyklen > 80 ml betragen. Wenn der MBL während der ersten 8 Tage des ersten Menstruationszyklus ≤ 80 ml betrug, weil nicht wie vorgesehen tägliche Hygieneartikel eingesendet wurden oder diese nicht angekommen waren, konnte die Patientin erneut untersucht werden. Der MBL-Wert der Screening-Phase (Baseline) wurde dann auf der Grundlage der anschließenden beiden Menstruationszyklen ermittelt, wobei er den Blutverlust eines gesamten Menstruationszyklus berücksichtigt und nicht nur auf die ersten 8 Tage entsprechend dem Einschlusskriterium Bezug nimmt. Die Reduktion schwerer menstrueller Blutungen war definiert als ≤ 80 ml MBL und ≥ 50 % Reduktion des MBL im Vergleich zu dem Baseline-Wert der Patientinnen zu Studienbeginn. Nur bei Erfüllung beider Kriterien wurden Patientinnen als Responder betrachtet.</p> <p>Anteil der Patientinnen mit Reduktion schwerer menstrueller Blutungen</p> <p>Die Reduktion des täglichen MBL wurde als kategorische Variable (Ja/Nein-Antwort) erhoben. Hierfür wurden die MBL-Werte des letzten 28-Tage-Intervalls vor der Visite in Woche 24 und Woche 52 ausgewertet.</p> <p>Wenn für einen bestimmten Tag keine Daten der AH-Methode aus dem Zentrallabor vorlagen, wurde davon ausgegangen, dass es keine Blutung gab/kein Blutverlust an diesem Tag vorlag. Um die Adhärenz der Patientinnen zu überprüfen, füllten die Patientinnen täglich einen Fragebogen zum Auftreten und Ausmaß ihrer menstruellen Blutungen aus. Diese Tagebucheinträge wurden für zwei Sensitivitätsanalysen unter Verwendung verschiedener Imputationsmethoden zur Behandlung fehlender Daten für diesen Endpunkt verwendet (siehe Abschnitt 4.2.5.3).</p> <p>Patientinnen, die die Studie aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder unerwünschter Ereignisse vorzeitig abbrachen oder die sich einem operativen oder radiologischen Eingriff wegen Uterusmyomen unterzogen, galten als Non-Responder.</p> <p>Für Patientinnen, die die Behandlung in oder vor Woche 24 bzw. Woche 52 aus einem anderen Grund abbrachen, wurden die Ergebnisse auf der Grundlage der letzten 28 Tage vor dem letzten täglichen Tagebucheintrag zu Grunde gelegt. Patientinnen, für die weniger als 28 Tage Daten vorlagen, wurden als Non-Responder gezählt.</p> <p>Zum Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm wurden das jeweilige Odds Ratio, Relative Risiko und die absolute Risikodifferenz einschließlich der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle stratifiziert nach dem Randomisierungsfaktor Ethnie (schwarz/ afroamerikanisch vs. andere) berechnet. Für das Relative Risiko wurden p-Werte auf der Grundlage des Chi-Quadrat-Tests (mehr als fünf Fälle) bzw. des exakten Fisher-Tests (weniger als fünf Fälle) angegeben.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Ergebnisse dieser Analyse werden für den Analysezeitpunkt 24 Wochen für das FAS dargestellt. Für den Analysezeitpunkt 52 Wochen werden die Ergebnisse für das Woche 52 FAS deskriptiv dargestellt.</p> <p>Zeit bis zur Reduktion schwerer menstrueller Blutungen</p> <p>Die Zeit bis zur Reduktion schwerer menstrueller Blutungen war definiert als die Anzahl der Tage von Behandlungsbeginn bis zu dem ersten Tag, an dem die Patientin eine Reduktion des MBL aufwies. Der erste Tag, an dem die Patientin eine Reduktion des MBL aufwies, war definiert als erster Tag eines jeglichen 28-Tage-Intervalls, in dem ≤ 80 ml MBL und ≥ 50 % Reduktion des MBL im Vergleich zu dem Baseline-Wert der Patientin zu Studienbeginn erreicht wurde. Dabei handelt es sich somit nicht um fest definierte Intervalle, d. h. ein erstes Intervall musste nicht zu Tag 1 beginnen und der letzte Tag des Intervalls richtete sich demnach am tatsächlichen Beginn des variabel startenden 28-Tage-Intervalls aus (das primäre Intervall konnte z. B. von Tag 1 bis Tag 28, Tag 2 bis Tag 29 oder Tag 3 bis Tag 30, usw. andauern). Der erste Tag eines solchen 28-Tage-Intervalls als primäres Intervall wurde nur dann in der Analyse betrachtet, wenn auch alle nachfolgenden 28-Tage-Intervalle ebenfalls diese Kriterien für einen reduzierten MBL erfüllten:</p> <p><i>Zeit bis zum reduzierten MBL (Tage) = (Tag 1 des ersten 28-Tage-Intervalls, in dem bei der Patientin ein reduzierter MBL beobachtet wurde - Datum des Studientags 1) + 1</i></p> <p>Patientinnen ohne eine Reduktion des MBL bis Woche 24 wurden zu diesem Analysezeitpunkt als rechtszensiert angesehen. Als Zensierungszeitpunkt wurde das Datum der letzten Bewertung der AH-Methode zwischen dem ersten Studientag und der Studienvisite in Woche 24 herangezogen.</p> <p>Zum Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm wurden jeweils der p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests und das stratifizierte Hazard Ratio einschließlich der entsprechenden zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Interaktion stratifiziert nach dem Randomisierungsfaktor Ethnie (schwarz/ afroamerikanisch vs. andere) berechnet.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse werden für den Analysezeitpunkt 24 Wochen für das FAS dargestellt.</p> <p>Tatsächlicher MBL</p> <p>Der tatsächliche MBL wurde auf Basis des gemessenen MBL für jedes fest definierte 28-Tage-Intervall (d. h. von Tag 1 bis Tag 28, Tag 29 bis Tag 56 usw.) von Behandlungsbeginn bis Woche 24 ermittelt. Zusätzlich dazu wurde das letzte nicht fest definierte 28-Tage-Intervall direkt vor der Visite zu Woche 24 separat ermittelt. Patientinnen wurden für ein Intervall nur inkludiert, wenn sie den täglichen Fragebogen zum Auftreten und Ausmaß ihrer menstruellen Blutungen vollständig bis zum Ende des Intervalls ausgefüllt hatten.</p> <p>Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wurde für das letzte 28-Tage-Intervall vor Woche 24 mittels <i>least square</i> -Mittelwertdifferenz (LSMD) mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf einer <i>Mixed-Effect-Model-Repeat-Measurement</i> (MMRM)-Analyse mit Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere), Behandlung und Ausgangswert als erklärende Variablen, berechnet.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse werden für den Analysezeitpunkt 24 Wochen für das FAS dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Anzahl der Blutungstage</p> <p>Die Anzahl der Tage mit MBL wurde auf Basis der Tage mit MBL für jedes fest definierte 28-Tage Intervall (d. h. von Tag 1 bis Tag 28, Tag 29 bis Tag 56 usw.) von Behandlungsbeginn bis Woche 24 ermittelt. Zusätzlich dazu wurde das letzte nicht fest definierte 28-Tage-Intervall direkt vor der Visite zu Woche 24 separat ermittelt. Die durchschnittliche Anzahl der Tage mit MBL, die während der ersten beiden aufeinanderfolgenden Menstruationszyklen während der Screening-Phase gemessen wurden, wurden ebenfalls zusammengefasst und zur Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert verwendet. Wenn für einen bestimmten Tag keine Daten der AH-Methode aus dem Zentrallabor vorlagen, wurde davon ausgegangen, dass es keine Blutung gab/kein Blutverlust an diesem Tag vorlag.</p> <p>Patientinnen wurden für ein Intervall nur inkludiert, wenn sie den täglichen Fragebogen zum Auftreten und Ausmaß ihrer menstruellen Blutungen vollständig bis zum Ende des Intervalls ausgefüllt hatten.</p> <p>Die Anzahl der Patientinnen mit 0, 1-5 und >5 Blutungstagen wurde für jedes 28-Tage-Intervall deskriptiv dargestellt.</p> <p>Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wurde für das letzte 28-Tage-Intervall vor Woche 24 mittels LSMD mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf einer MMRM-Analyse mit Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere), Behandlung und Ausgangswert als erklärende Variablen, berechnet.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse werden für den Analysezeitpunkt 24 Wochen für das FAS dargestellt.</p>
PRIMROSE 2	<p>Die Operationalisierung der Endpunkte <i>Anteil der Patientinnen mit Reduktion schwerer menstrueller Blutungen</i>, <i>Zeit bis zur Reduktion schwerer menstrueller Blutungen</i>, <i>Tatsächlicher MBL</i> und <i>Anzahl der Blutungstage</i> entsprach bis Woche 24 der Operationalisierung der Studie PRIMROSE 1.</p> <p>Für den Endpunkt <i>Anteil der Patientinnen mit Reduktion schwerer menstrueller Blutungen</i> werden zu Woche 52 für die Vergleichsintervention keine Ergebnisse dargestellt, da in der Studie PRIMROSE 2 in Woche 24 alle Patientinnen vom Kontrollarm zu Linzagolix 200 mg mit ABT wechselten.</p>
<p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; AH: alkalische Hämatin Methode; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; d. h.: das heißt; eDiary: Elektronisches Tagebuch; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; LSMD: <i>Least Squares Mean Difference</i>; MBL: Menstrueller Blutverlust; mg: Milligramm; ml: Milliliter; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeated Measurements</i>; OR: Odds Ratio; PP: Per Protocol; usw.: und so weiter; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (3-5, 8, 9, 85)</p>	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Reduktion schwerer menstrueller Blutungen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 handelt es sich um kontrollierte und randomisierte Phase-III-Studien, die jeweils der Evidenzstufe Ib entsprechen. Die Studien wurden im verblindeten Design durchgeführt. Der Endpunkt *Reduktion schwerer menstrueller Blutungen* wurde gemäß des SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Leitlinie E9* und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion schwerer menstrueller Blutungen* wird daher in der Gesamtschau für beide Studien als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Reduktion schwerer menstrueller Blutungen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Anteil der Patientinnen mit Reduktion schwerer menstrueller Blutungen

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Anteil der Patientinnen mit Reduktion schwerer menstrueller Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Linzagolix		Kontroll-arm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
Nach 24 Wochen (FAS)						
PRIMROSE 1	100 mg	53/94 (56 %)	36/103 (35 %)	0,41 [0,23; 0,74]	-0,21 [-0,34; -0,07]	0,62 [0,45; 0,85] p=0,0026
	100 mg + ABT	71/107 (66 %)		0,27 [0,16; 0,48]	-0,31 [-0,43; -0,18]	0,53 [0,39; 0,71] p<0,0001
	200 mg + ABT	77/102 (75 %)		0,18 [0,10; 0,32]	-0,41 [-0,52; -0,27]	0,46 [0,35; 0,62] p<0,0001
	200 mg	75/105 (71 %)		0,22 [0,12; 0,39]	-0,36 [-0,48; -0,23]	0,49 [0,37; 0,66] p<0,0001
PRIMROSE 2	100 mg	55/97 (57 %)	30/102 (29 %)	0,32 [0,18; 0,57]	-0,27 [-0,39; -0,13]	0,52 [0,37; 0,74] p=0,0001
	100 mg + ABT	78/101 (77 %)		0,10 [0,05; 0,20]	-0,48 [-0,59; -0,35]	0,38 [0,28; 0,52] p<0,0001
	200 mg + ABT	92/98 (94 %)		0,03 [0,01; 0,07]	-0,64 [-0,73; -0,52]	0,31 [0,23; 0,43] p<0,0001
	200 mg	80/103 (78 %)		0,13 [0,07; 0,23]	-0,48 [-0,59; -0,35]	0,38 [0,27; 0,52] p<0,0001

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
Nach 52 Wochen (Woche 52 FAS)						
PRIMROSE 1	100 mg	35/61 (57 %)	13/31 ^d (42 %)	-	-	-
	100 mg + ABT	51/64 (80 %)				
	200 mg + ABT	58/66 (88 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	50/75 (67%)				
PRIMROSE 2	100 mg	42/79 (53 %)	-	-	-	-
	100 mg + ABT	73/80 (91 %)				
	200 mg + ABT	76/83 (92 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	75/88 (85%)				
<p>a: (Inverses) Odds Ratio und 95 %-KI basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Ein OR < 1 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>b: (Inverse) Risikodifferenz und 95 %-KI (Newcombe) basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Eine RD < 0 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>c: (Inverses) Relatives Risiko und 95 %-KI basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>d: Berücksichtigt wurden alle Patientinnen der Woche 52 FAS, die durchgängig, d. h. sowohl vor Woche 24 als auch nach Woche 24 der Behandlung mit Placebo zugeteilt waren. Patientinnen des Kontrollarms, die nach Woche 24 auf 200 mg Linzagolix + ABT wechselten, sind nicht berücksichtigt.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (4, 5, 9, 22)</p>						

In Tabelle 4-27 werden die Ergebnisse des Endpunkts *Anteil der Patientinnen mit Reduktion schwerer menstrueller Blutungen* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach Woche 24 und für das Woche 52 FAS nach Woche 52 dargestellt.

In der Studie PRIMROSE 1 zeigt sich nach Woche 24 im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg bei 56 % der Patientinnen (53/94), im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT bei 66 % der Patientinnen (71/107), im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT bei 75 % der Patientinnen (77/102) und im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg bei 71 % der Patientinnen (75/105) eine Reduktion schwerer menstrueller Blutungen. Im Kontrollarm zeigt sich bei 35 % der Patientinnen (36/103) eine Reduktion schwerer menstrueller Blutungen. Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für das Relative Risiko ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (100 mg Linzagolix: RR = 0,62 [95 %-KI: 0,45; 0,85] $p=0,0026$; 100 mg Linzagolix + ABT: RR = 0,53 [95 %-KI: 0,39; 0,71] $p<0,0001$; 200 mg Linzagolix + ABT: RR = 0,46 [95 %-KI: 0,35; 0,62] $p<0,0001$; 200 mg Linzagolix: RR = 0,49 [95 %-KI: 0,37; 0,66] $p<0,0001$).

In der Studie PRIMROSE 2 zeigt sich nach Woche 24 im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg bei 57 % der Patientinnen (55/97), im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT bei 77 % der Patientinnen (78/101), im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT bei 94 % der Patientinnen (92/98) und im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg bei 78 % der Patientinnen (80/103) eine Reduktion schwerer menstrueller Blutungen. Im Kontrollarm zeigt sich bei 29 % der Patientinnen (30/102) eine Reduktion schwerer menstrueller Blutungen. Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für das Relative Risiko ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (100 mg Linzagolix: RR = 0,52 [95 %-KI: 0,37; 0,74] $p=0,0001$; 100 mg Linzagolix + ABT: RR = 0,38 [95 %-KI: 0,28; 0,52] $p<0,0001$; 200 mg Linzagolix + ABT: RR = 0,31 [95 %-KI: 0,23; 0,43] $p<0,0001$; 200 mg Linzagolix: RR = 0,38 [95 %-KI: 0,27; 0,52] $p<0,0001$).

Beide Studien zeigen konsistent, dass eine Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen das Risiko für schwere menstruelle Blutungen nach 24 Wochen signifikant reduziert.

In beiden Studien bleibt der *Anteil der Patientinnen mit Reduktion schwerer menstrueller Blutungen* in bei Behandlung mit Linzagolix unabhängig von der gewählten Dosierung zwischen Woche 24 und Woche 52 konstant hoch und nimmt im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT noch weiter zu. Auch bei einem Wechsel der Behandlung mit Linzagolix 200 mg nach Woche 24 zu Linzagolix 200 mg + ABT bleibt der hohe *Anteil der Patientinnen mit Reduktion schwerer menstrueller Blutungen* bis Woche 52 bestehen.

Zeit bis zur Reduktion schwerer menstrueller BlutungenTabelle 4-28: Ergebnisse für *Zeit bis zur Reduktion schwerer menstrueller Blutungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungs-arm	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Tage) ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-Rank p-Wert ^c
Nach 24 Wochen (FAS)					
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	53/94 (56 %)	131,00 [84,00; 148,00]	0,54 [0,36; 0,83] p=0,0048	p=0,0019
	Linzagolix 100 mg + ABT	71/107 (66 %)	30,00 [4,00; 87,00]	0,30 [0,20; 0,45] p<0,0001	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg + ABT	77/102 (75 %)	12,00 [2,00; 39,00]	0,26 [0,18; 0,39] p<0,0001	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg	75/105 (71 %)	5,00 [2,00; 36,00]	0,30 [0,20; 0,44] p<0,0001	p<0,0001
	Kontrollarm	36/103 (35 %)	n.b. [139,00; n.b.]	-	-
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	55/97 (57 %)	138,00 [112,00; 148,00]	0,41 [0,27; 0,65] p=0,0001	p<0,0001
	Linzagolix 100 mg + ABT	78/101 (77 %)	3,00 [2,00; 14,00]	0,18 [0,12; 0,27] p<0,0001	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg + ABT	92/98 (94 %)	1,00 [1,00; 3,00]	0,12 [0,08; 0,18] p<0,0001	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg	80/103 (78 %)	3,00 [1,00; 7,00]	0,18 [0,12; 0,28] p<0,0001	p<0,0001
	Kontrollarm	30/102 (29 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	-	-
<p>a: Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzern.</p> <p>b: Hazard Ratio und 95 %-KI basieren auf dem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>c: p-Wert basiert auf dem Log-Rank-Test unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere).</p> <p>d: Berücksichtigt wurden alle Patientinnen der Woche 52 FAS, die durchgängig, d. h. sowohl vor Woche 24 als auch nach Woche 24 der Behandlung mit Placebo zugeteilt waren. Patientinnen des Kontrollarms, die nach Woche 24 auf 200 mg Linzagolix + ABT wechselten, sind nicht berücksichtigt.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; vs.: versus.</p>					

Studie	Behandlungsarm	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Tage) ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-Rank p-Wert ^c
Quelle: (4, 9, 22)					

In Tabelle 4-28 werden die Ergebnisse des Endpunkts *Zeit bis zur Reduktion schwerer menstrueller Blutungen* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach Woche 24 dargestellt.

In der Studie PRIMROSE 1 beträgt die mediane Zeit bis zur Reduktion schwerer menstrueller Blutungen zum Analysezeitpunkt Woche 24 im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg 131,00 Tage, im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT 30,00 Tage, im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT 12,00 Tage und im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg 5,00 Tage. Im Kontrollarm wird die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht. Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich somit für den Endpunkt *Zeit bis zur Reduktion schwerer menstrueller Blutungen* ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (100 mg Linzagolix: HR=0,54 [95 %-KI: 0,36; 0,83] p=0,0048; 100 mg Linzagolix + ABT: HR=0,30 [95 %-KI: 0,20; 0,45] p<0,0001; 200 mg Linzagolix + ABT: HR=0,26 [95 %-KI: 0,18; 0,39] p<0,0001; 200 mg Linzagolix: HR=0,30 [95 %-KI: 0,20; 0,44] p<0,0001).

In der Studie PRIMROSE 2 beträgt die mediane Zeit bis zum Ereignis zu Woche 24 im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg 138,00 Tage, im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT 3,00 Tage, im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT 1,00 Tag und im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg 3,00 Tage. Im Kontrollarm wird die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht. Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich somit für den Endpunkt *Zeit bis zur Reduktion schwerer menstrueller Blutungen* ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (100 mg Linzagolix: HR=0,41 [95 %-KI: 0,27; 0,65] p=0,0001; 100 mg Linzagolix + ABT: HR=0,18 [95 %-KI: 0,12; 0,27] p<0,0001; 200 mg Linzagolix + ABT: HR=0,12 [95 %-KI: 0,08; 0,18] p<0,0001; 200 mg Linzagolix: HR=0,18 [95 %-KI: 0,12; 0,28] p<0,0001).

Beide Studien zeigen konsistent, dass eine Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen, die *Zeit bis zur Reduktion schwerer menstrueller Blutungen* signifikant verringert.

Die Abbildung 4-4 und Abbildung 4-5 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Reduktion schwerer menstrueller Blutungen* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS zu Woche 24.

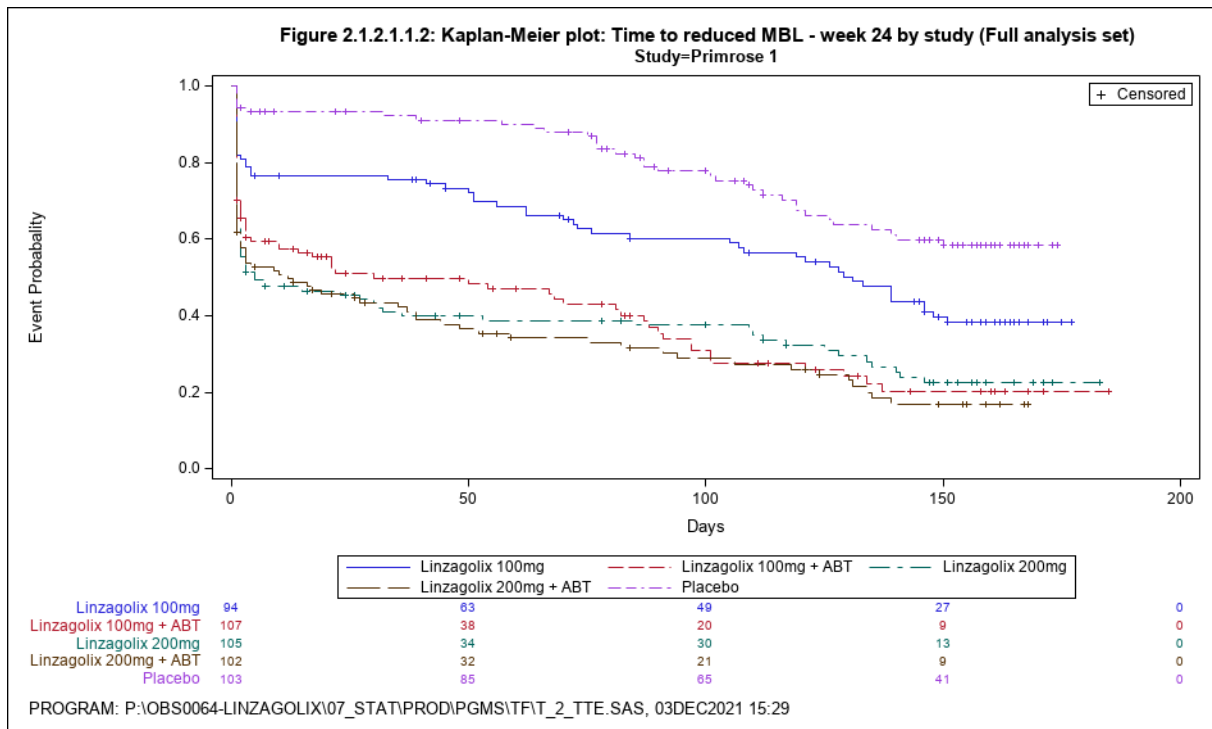


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurven für *Zeit bis zur Reduktion schwerer menstrueller Blutungen* zu Woche 24 (FAS), Studie PRIMROSE 1

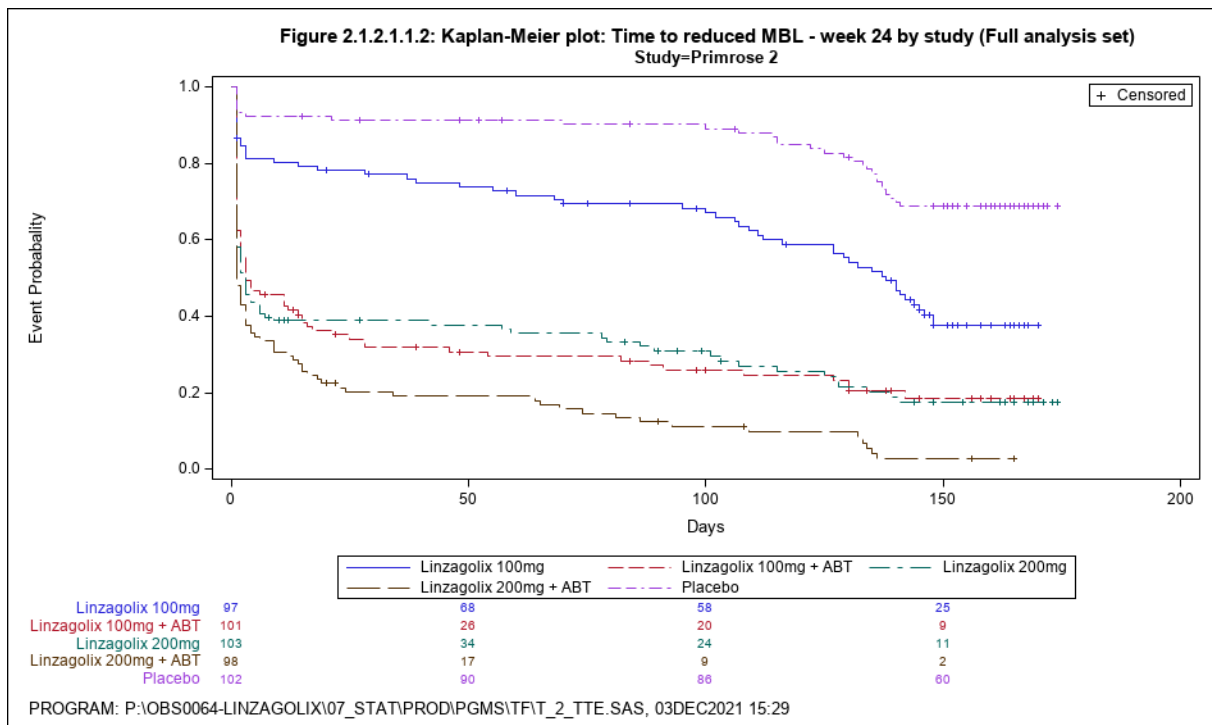


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurven für *Zeit bis zur Reduktion schwerer menstrueller Blutungen* zu Woche 24 (FAS), Studie PRIMROSE 2

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

Tatsächlicher MBLTabelle 4-29: Ergebnisse für *Tatsächlicher MBL* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD (SE) ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Nach 24 Wochen (FAS)									
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	94	197,0 (110,44)	92	79,3 (169,94)	-117,6 (153,05)	-37,9 (16,01)	[-69,40; -6,46]	p=0,0183
	Linzagolix 100 mg + ABT	107	202,2 (114,44)	96	38,9 (91,95)	-163,6 (134,39)	-80,2 (15,85)	[-111,38; -49,09]	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg + ABT	102	194,7 (117,11)	98	29,6 (69,95)	-165,6 (104,15)	-86,9 (15,76)	[-117,91; -55,97]	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg	105	204,6 (119,19)	98	38,0 (88,28)	-167,5 (138,48)	-82,2 (15,78)	[-113,19; -51,18]	p<0,0001
	Kontrollarm	103	195,0 (110,44)	96	116,2 (130,78)	-77,5 (145,65)	-	-	-
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	97	244,5 (162,82)	94	77,3 (121,82)	-159,5 (155,65)	-77,2 (14,51)	[-105,74; -48,70]	p<0,0001
	Linzagolix 100 mg + ABT	101	192,8 (92,79)	97	26,7 (70,98)	-167,9 (111,09)	-118,0 (14,41)	[-146,32; -89,70]	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg + ABT	98	212,7 (142,76)	96	10,3 (42,79)	-204,2 (145,34)	-139,1 (14,42)	[-167,45; -110,77]	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg	103	216,8 (136,97)	98	30,5 (80,01)	-190,6 (149,44)	-120,7 (14,36)	[-148,90; -92,49]	p<0,0001

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

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD (SE) ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
	Kontrollarm	102	216,8 (129,14)	100	150,3 (165,01)	-68,2 (153,78)	-	-	-

a: LSMD und 95 %-KI / p-Wert basierend auf ANCOVA mit Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als Antwortvariable und Ausgangswert, Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere), Visite, Behandlung und Visite*Behandlung als erklärende Variablen.

Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: *Full Analysis Set*; KI: Konfidenzintervall; LSMD: *Least Squares Mean Difference*; MBL: Menstrueller Blutverlust; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.

Quelle: (4, 9, 22)

In Tabelle 4-29 werden die Ergebnisse des Endpunkts *Tatsächlicher MBL* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach Woche 24 dargestellt.

Für das FAS der Studie PRIMROSE 1 liegt der mittlere Blutverlust der Baseline zwischen 194,7 ml und 204,6 ml. Im Vergleich zur Baseline ergibt sich zum Analysezeitpunkt eine Reduktion des MBL um 117,6 ml (SD=153,05) im Studienarm Linzagolix 100 mg, um 163,6 ml (SD=134,39) im Studienarm Linzagolix 100 mg + ABT, um 165,6 ml (SD=104,15) im Studienarm Linzagolix 200 mg + ABT und um 167,5 ml (SD=138,48) im Studienarm Linzagolix 200 mg. Im Kontrollarm ist der MBL zum Analysezeitpunkt im Vergleich zur Baseline um 77,5 ml (SD=145,65) reduziert.

Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für die Mittelwertdifferenz nach Woche 24 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (Linzagolix 100 mg: LSMD = -37,9 [95 %-KI: -69,40; -6,46] p=0,0183; Linzagolix 100 mg + ABT: LSMD = -80,2 [95 %-KI: -111,38; -49,09] p<0,0001; Linzagolix 200 mg + ABT: LSMD = -86,9 [95 %-KI: -117,91; -55,97] p<0,0001; Linzagolix 200 mg: LSMD = -82,2 [95 %-KI: -113,19; -51,18] p<0,0001).

Für das FAS der Studie PRIMROSE 2 liegt der mittlere Blutverlust der Baseline zwischen 192,8 ml und 244,5 ml. Im Vergleich zur Baseline ergibt sich zum Analysezeitpunkt eine Reduktion des MBL um 159,5 ml (SD=155,65) im Studienarm Linzagolix 100 mg, um 167,9 ml (SD=111,09) im Studienarm Linzagolix 100 mg + ABT, um 204,2 ml (SD=145,34) im Studienarm Linzagolix 200 mg + ABT und um 190,6 ml (SD=149,44) im Studienarm Linzagolix 200 mg. Im Kontrollarm ist der MBL zum Analysezeitpunkt im Vergleich zur Baseline um 68,2 ml (SD=153,78) reduziert.

Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für die Mittelwertdifferenz nach Woche 24 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (Linzagolix 100 mg: LSMD = -77,2 [95 %-KI: -105,74; -48,70] p<0,0001; Linzagolix 100 mg + ABT: LSMD = -118,0 [95 %-KI: -146,32; -89,70] p<0,0001; Linzagolix 200 mg + ABT: LSMD = -139,1 [95 %-KI: -167,45; -110,77] p<0,0001; Linzagolix 200 mg: LSMD = -120,7 [95 %-KI: -148,90; -92,49] p<0,0001).

Beide Studien zeigen konsistent, dass eine Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen, den mittleren Blutverlust der Patientinnen nach 24 Wochen signifikant verringert.

Die Abbildung 4-6 und Abbildung 4-7 zeigen die korrespondierenden Verlaufswerte für den Endpunkt *Tatsächlicher MBL* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS zu Woche 24.

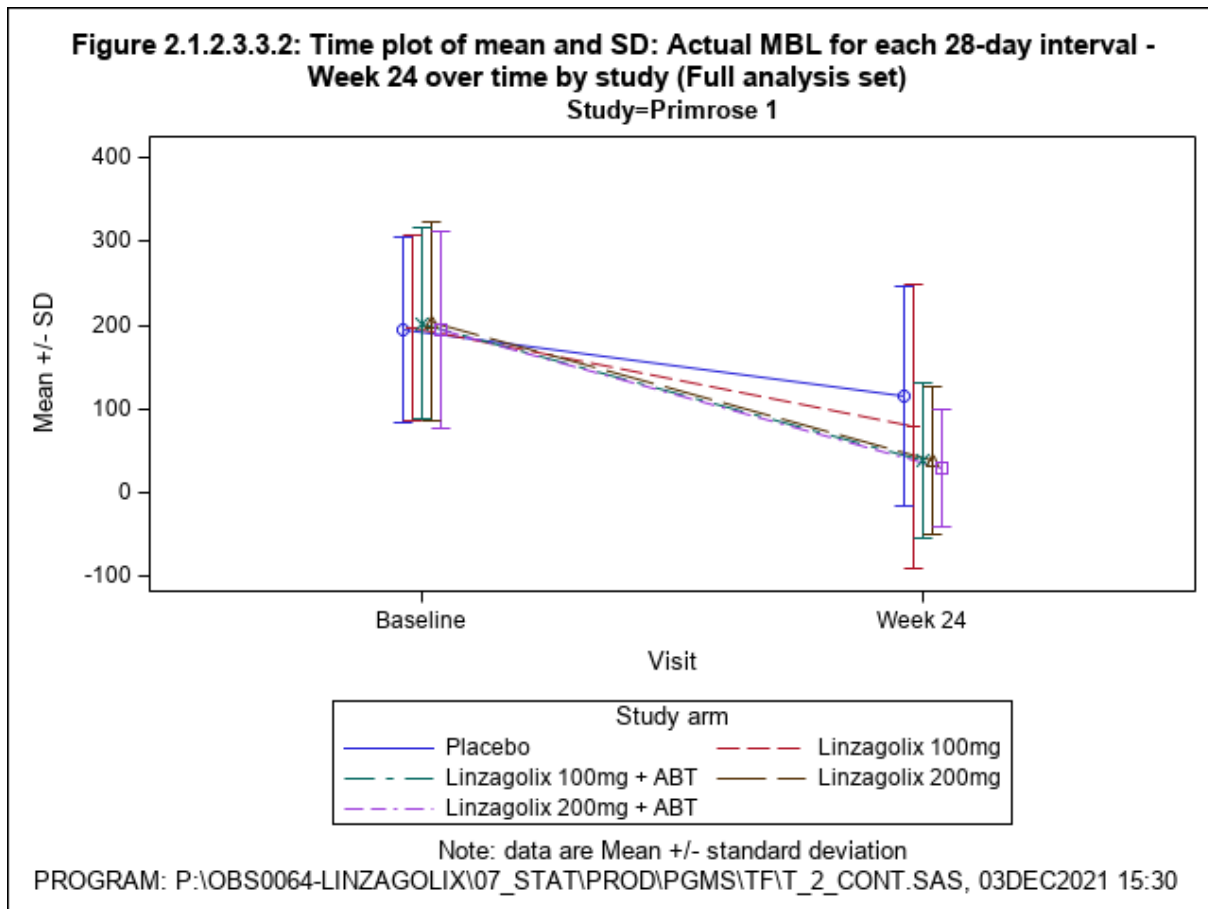


Abbildung 4-6: Verlaufswerte für *Tatsächlicher MBL* zu Woche 24 (FAS), Studie PRIMROSE 1

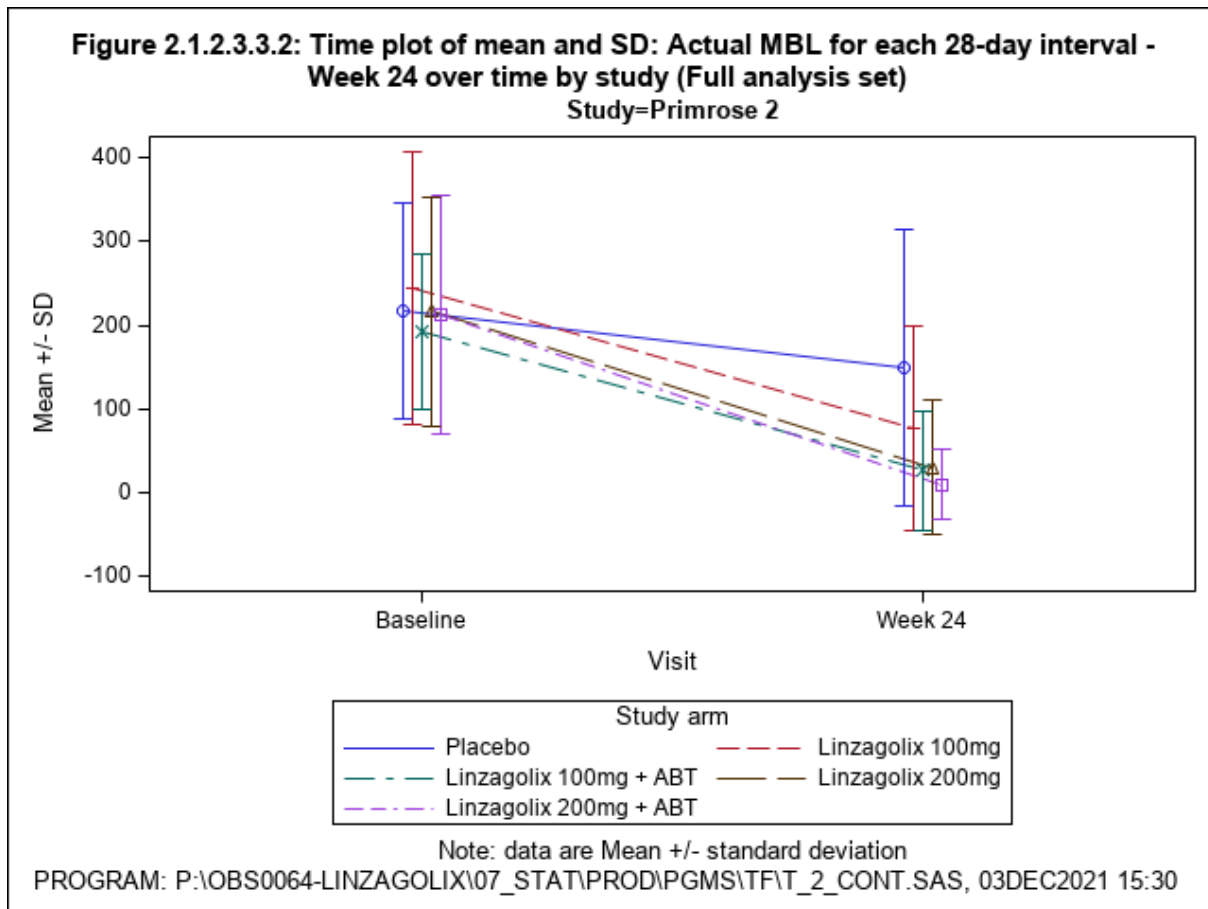


Abbildung 4-7: Verlaufswerte für *Tatsächlicher MBL* zu Woche 24 (FAS), Studie PRIMROSE 2

Anzahl der BlutungstageTabelle 4-30: Ergebnisse für *Anzahl der Blutungstage für jedes 28-Tage-Intervall* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienarm	N	Anzahl der Blutungstage pro Zyklus			
			Fehlend	0 Tage n (%)	1-5 Tage n (%)	>5 Tage n (%)
Bis Woche 24 (FAS)						
Tag 1 bis 28						
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	94	2 (2,13 %)	25 (26,60 %)	48 (51,06 %)	19 (20,21 %)
	Linzagolix 100 mg + ABT	107	11 (10,28 %)	22 (20,56 %)	40 (37,38 %)	34 (31,78 %)
	Linzagolix 200 mg + ABT	102	4 (3,92 %)	22 (21,57 %)	47 (46,08 %)	29 (28,43 %)
	Linzagolix 200 mg	105	7 (6,67 %)	36 (34,29 %)	46 (43,81 %)	16 (15,24 %)
	Kontrollarm	103	7 (6,80 %)	17 (16,50 %)	46 (44,66 %)	33 (32,04 %)
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	97	3 (3,09 %)	26 (26,80 %)	50 (51,55 %)	18 (18,56 %)
	Linzagolix 100 mg + ABT	101	4 (3,96 %)	18 (17,82 %)	34 (33,66 %)	45 (44,55 %)
	Linzagolix 200 mg + ABT	98	2 (2,04 %)	26 (26,53 %)	46 (46,94 %)	24 (24,49 %)
	Linzagolix 200 mg	103	5 (4,85 %)	31 (30,10 %)	45 (43,69 %)	22 (21,36 %)
	Kontrollarm	102	2 (1,96 %)	5 (4,90 %)	62 (60,78 %)	33 (32,35 %)
Tag 29 bis 56						
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	94	5 (5,32 %)	34 (36,17 %)	31 (32,98 %)	24 (25,53 %)
	Linzagolix 100 mg + ABT	107	17 (15,89 %)	44 (41,12 %)	26 (24,30 %)	20 (18,69 %)
	Linzagolix 200 mg + ABT	102	11 (10,78 %)	48 (47,06 %)	20 (19,61 %)	23 (22,55 %)
	Linzagolix 200 mg	105	15 (14,29 %)	60 (57,14 %)	22 (20,95 %)	8 (7,62 %)
	Kontrollarm	103	8 (7,77 %)	16 (15,53 %)	46 (44,66 %)	33 (32,04 %)

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

Studie	Studienarm	N	Anzahl der Blutungstage pro Zyklus			
			Fehlend	0 Tage n (%)	1-5 Tage n (%)	>5 Tage n (%)
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	97	5 (5,15 %)	41 (42,27 %)	36 (37,11 %)	15 (15,46 %)
	Linzagolix 100 mg + ABT	101	8 (7,92 %)	56 (55,45 %)	15 (14,85 %)	22 (21,78 %)
	Linzagolix 200 mg + ABT	98	5 (5,10 %)	70 (71,43 %)	10 (10,20 %)	13 (13,27 %)
	Linzagolix 200 mg	103	6 (5,83 %)	78 (75,73 %)	13 (12,62 %)	6 (5,83 %)
	Kontrollarm	102	3 (2,94 %)	12 (11,76 %)	61 (59,80 %)	26 (25,49 %)
Tag 57 bis 84						
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	94	10 (10,64 %)	34 (36,17 %)	33 (35,11 %)	17 (18,09 %)
	Linzagolix 100 mg + ABT	107	24 (22,43 %)	35 (32,71 %)	26 (24,30 %)	22 (20,56 %)
	Linzagolix 200 mg + ABT	102	18 (17,65 %)	47 (46,08 %)	22 (21,57 %)	15 (14,71 %)
	Linzagolix 200 mg	105	20 (19,05 %)	63 (60,00 %)	17 (16,19 %)	5 (4,76 %)
	Kontrollarm	103	12 (11,65 %)	12 (11,65 %)	55 (53,40 %)	24 (23,30 %)
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	97	7 (7,22 %)	48 (49,48 %)	33 (34,02 %)	9 (9,28 %)
	Linzagolix 100 mg + ABT	101	8 (7,92 %)	62 (61,39 %)	14 (13,86 %)	17 (16,83 %)
	Linzagolix 200 mg + ABT	98	8 (8,16 %)	68 (69,39 %)	10 (10,20 %)	12 (12,24 %)
	Linzagolix 200 mg	103	7 (6,80 %)	78 (75,73 %)	9 (8,74 %)	9 (8,74 %)
	Kontrollarm	102	6 (5,88 %)	8 (7,84 %)	59 (57,84 %)	29 (28,43 %)

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

Studie	Studienarm	N	Anzahl der Blutungstage pro Zyklus			
			Fehlend	0 Tage n (%)	1-5 Tage n (%)	>5 Tage n (%)
Tag 85 bis 112						
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	94	18 (19,15 %)	37 (39,36 %)	31 (32,98 %)	8 (8,51 %)
	Linzagolix 100 mg + ABT	107	28 (26,17 %)	43 (40,19 %)	18 (16,82 %)	18 (16,82 %)
	Linzagolix 200 mg + ABT	102	24 (23,53 %)	50 (49,02 %)	13 (12,75 %)	15 (14,71 %)
	Linzagolix 200 mg	105	22 (20,95 %)	58 (55,24 %)	20 (19,05 %)	5 (4,76 %)
	Kontrollarm	103	22 (21,36 %)	17 (16,50 %)	42 (40,78 %)	22 (21,36 %)
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	97	11 (11,34 %)	43 (44,33 %)	34 (35,05 %)	9 (9,28 %)
	Linzagolix 100 mg + ABT	101	12 (11,88 %)	59 (58,42 %)	16 (15,84 %)	14 (13,86 %)
	Linzagolix 200 mg + ABT	98	9 (9,18 %)	71 (72,45 %)	10 (10,20 %)	8 (8,16 %)
	Linzagolix 200 mg	103	12 (11,65 %)	77 (74,76 %)	9 (8,74 %)	5 (4,85 %)
	Kontrollarm	102	8 (7,84 %)	8 (7,84 %)	66 (64,71 %)	20 (19,61 %)
Tag 113 bis 140						
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	94	21 (22,34 %)	33 (35,11 %)	28 (29,79 %)	12 (12,77 %)
	Linzagolix 100 mg + ABT	107	36 (33,64 %)	43 (40,19 %)	16 (14,95 %)	12 (11,21 %)
	Linzagolix 200 mg + ABT	102	29 (28,43 %)	47 (46,08 %)	12 (11,76 %)	14 (13,73 %)
	Linzagolix 200 mg	105	25 (23,81 %)	57 (54,29 %)	20 (19,05 %)	3 (2,86 %)
	Kontrollarm	103	29 (28,16 %)	23 (22,33 %)	31 (30,10 %)	20 (19,42 %)

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

Studie	Studienarm	N	Anzahl der Blutungstage pro Zyklus			
			Fehlend	0 Tage n (%)	1-5 Tage n (%)	>5 Tage n (%)
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	97	13 (13,40 %)	43 (44,33 %)	31 (31,96 %)	10 (10,31 %)
	Linzagolix 100 mg + ABT	101	16 (15,84 %)	66 (65,35 %)	10 (9,90 %)	9 (8,91 %)
	Linzagolix 200 mg + ABT	98	11 (11,22 %)	75 (76,53 %)	8 (8,16 %)	4 (4,08 %)
	Linzagolix 200 mg	103	14 (13,59 %)	74 (71,84 %)	10 (9,71 %)	5 (4,85 %)
	Kontrollarm	102	9 (8,82 %)	6 (5,88 %)	56 (54,90 %)	31 (30,39 %)
Tag 141 bis 168						
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	94	26 (27,66 %)	30 (31,91 %)	30 (31,91 %)	8 (8,51 %)
	Linzagolix 100 mg + ABT	107	40 (37,38 %)	41 (38,32 %)	15 (14,02 %)	11 (10,28 %)
	Linzagolix 200 mg + ABT	102	33 (32,35 %)	49 (48,04 %)	14 (13,73 %)	6 (5,88 %)
	Linzagolix 200 mg	105	29 (27,62 %)	57 (54,29 %)	16 (15,24 %)	3 (2,86 %)
	Kontrollarm	103	36 (34,95 %)	15 (14,56 %)	33 (32,04 %)	19 (18,45 %)
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	97	16 (16,49 %)	34 (35,05 %)	37 (38,14 %)	10 (10,31 %)
	Linzagolix 100 mg + ABT	101	20 (19,80 %)	64 (63,37 %)	8 (7,92 %)	9 (8,91 %)
	Linzagolix 200 mg + ABT	98	12 (12,24 %)	74 (75,51 %)	9 (9,18 %)	3 (3,06 %)
	Linzagolix 200 mg	103	15 (14,56 %)	69 (66,99 %)	9 (8,74 %)	10 (9,71 %)
	Kontrollarm	102	12 (11,76 %)	14 (13,73 %)	45 (44,12 %)	31 (30,39 %)
Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation. Quelle: (4, 9, 22)						

Die Tabelle 4-30 zeigt die Verlaufswerte für den Endpunkt *Anzahl der Blutungstage für jedes 28-Tage-Intervall* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2. Über die Behandlungsdauer wird eine schnell eintretende Reduktion der Blutungstage ersichtlich. Für das FAS bis Woche 24 zeigt sich insbesondere, dass der Anteil der Patientinnen mit 0 Blutungstagen in den Behandlungsarmen im Vergleich zum Kontrollarm erhöht ist.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Anzahl der Blutungstage für das letzte 28-Tage-Intervall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD (SE) ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Nach 24 Wochen (FAS)									
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	94	5,4 (1,45)	92	2,2 (2,71)	-3,1 (2,71)	-1,3 (0,45)	[-2,19; -0,42]	p=0,0040
	Linzagolix 100 mg + ABT	107	5,2 (1,39)	96	2,2 (3,38)	-3,2 (3,55)	-1,4 (0,45)	[-2,24; -0,48]	p=0,0025
	Linzagolix 200 mg + ABT	102	5,6 (1,32)	98	2,0 (4,10)	-3,6 (4,11)	-1,6 (0,44)	[-2,43; -0,69]	p=0,0005
	Linzagolix 200 mg	105	5,6 (1,68)	98	1,2 (2,04)	-4,4 (2,82)	-2,4 (0,44)	[-3,26; -1,52]	p<0,0001
	Kontrollarm	103	5,7 (1,85)	96	3,6 (2,86)	-2,1 (3,20)	-	-	-
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	97	5,6 (1,86)	94	2,4 (3,27)	-3,1 (3,66)	-1,6 (0,42)	[-2,42; -0,78]	p=0,0002
	Linzagolix 100 mg + ABT	101	5,6 (1,35)	97	1,6 (3,44)	-4,0 (3,38)	-2,5 (0,42)	[-3,28; -1,65]	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg + ABT	98	5,6 (1,58)	96	0,9 (2,76)	-4,7 (3,06)	-3,1 (0,42)	[-3,95; -2,31]	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg	103	5,5 (1,44)	98	1,1 (2,40)	-4,4 (2,47)	-2,9 (0,42)	[-3,75; -2,11]	p<0,0001
	Kontrollarm	102	5,8 (1,82)	100	4,1 (2,73)	-1,7 (3,07)	-	-	-

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

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD (SE) ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
<p>a: LSMD und 95 %-KI / p-Wert basierend auf ANCOVA für Woche 24 mit Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als Antwortvariable und Ausgangswert, Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere), Visite, Behandlung und Visite*Behandlung als erklärende Variablen</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; LSMD: <i>Least Squares Mean Difference</i>; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (4, 9, 22)</p>									

In Tabelle 4-31 werden die Ergebnisse des Endpunkts *Anzahl der Blutungstage für das letzte 28-Tage-Intervall* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS zu Woche 24 dargestellt.

Für das FAS der Studie PRIMROSE 1 liegt die mittlere Anzahl der Blutungstage zwischen 5,2 und 5,7 Tagen. Im Vergleich zur Baseline ergibt sich zum Analysezeitpunkt eine Reduktion der Blutungstage, um 3,1 Tage (SD=2,71) im Studienarm Linzagolix 100 mg, um 3,2 Tage (SD=3,55) im Studienarm Linzagolix 100 mg + ABT, um 3,6 Tage (SD=4,11) im Studienarm Linzagolix 200 mg + ABT, um 4,4 Tage (SD=2,82) im Studienarm Linzagolix 200 mg und im Kontrollarm um 2,1 Tage (SD=3,20).

Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für die Mittelwertdifferenz nach Woche 24 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (Linzagolix 100 mg: LSMD = -1,3 [95 %-KI: -2,19; -0,42] p=0,0040; Linzagolix 100 mg + ABT: LSMD = -1,4 [95 %-KI: -2,24; -0,48] p=0,0025; Linzagolix 200 mg + ABT: LSMD = -1,6 [95 %-KI: -2,43; -0,69] p=0,0005; Linzagolix 200 mg: LSMD = -2,4 [95 %-KI: -3,26; -1,52] p<0,0001).

Für das FAS der Studie PRIMROSE 2 liegt die mittlere Anzahl der Blutungstage der Baseline zwischen 5,5 und 5,8 Tagen. Im Vergleich zur Baseline ergibt sich zum Analysezeitpunkt eine Reduktion der Blutungstage um 3,1 Tage (SD=3,66) im Studienarm Linzagolix 100 mg, um 4,0 Tage (SD=3,38) im Studienarm Linzagolix 100 mg + ABT, um 4,7 Tage (SD=3,06) im Studienarm Linzagolix 200 mg + ABT und um 4,4 Tage (SD=2,47) im Studienarm Linzagolix 200 mg. Im Kontrollarm ist die Anzahl der Blutungstage zum Analysezeitpunkt im Vergleich zur Baseline um 1,7 (SD=3,07) reduziert.

Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für die Mittelwertdifferenz nach Woche 24 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (Linzagolix 100 mg: LSMD = -1,6 [95 %-KI: -2,42; -0,78] p=0,0002; Linzagolix 100 mg + ABT: LSMD = -2,5 [95 %-KI: -3,28; -1,65] p<0,0001; Linzagolix 200 mg + ABT: LSMD = -3,1 [95 %-KI: -3,95; -2,31] p<0,0001; Linzagolix 200 mg: LSMD = -2,9 [95 %-KI: -3,75; -2,11] p<0,0001).

Beide Studien zeigen konsistent, dass eine Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen, die Anzahl der Blutungstage der Patientinnen nach 24 Wochen signifikant verringert.

Abbildung 4-8 und Abbildung 4-9 zeigen die korrespondierenden Verlaufswerte für den Endpunkt *Anzahl der Blutungstage für das letzte 28-Tage-Intervall* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS zu Woche 24.

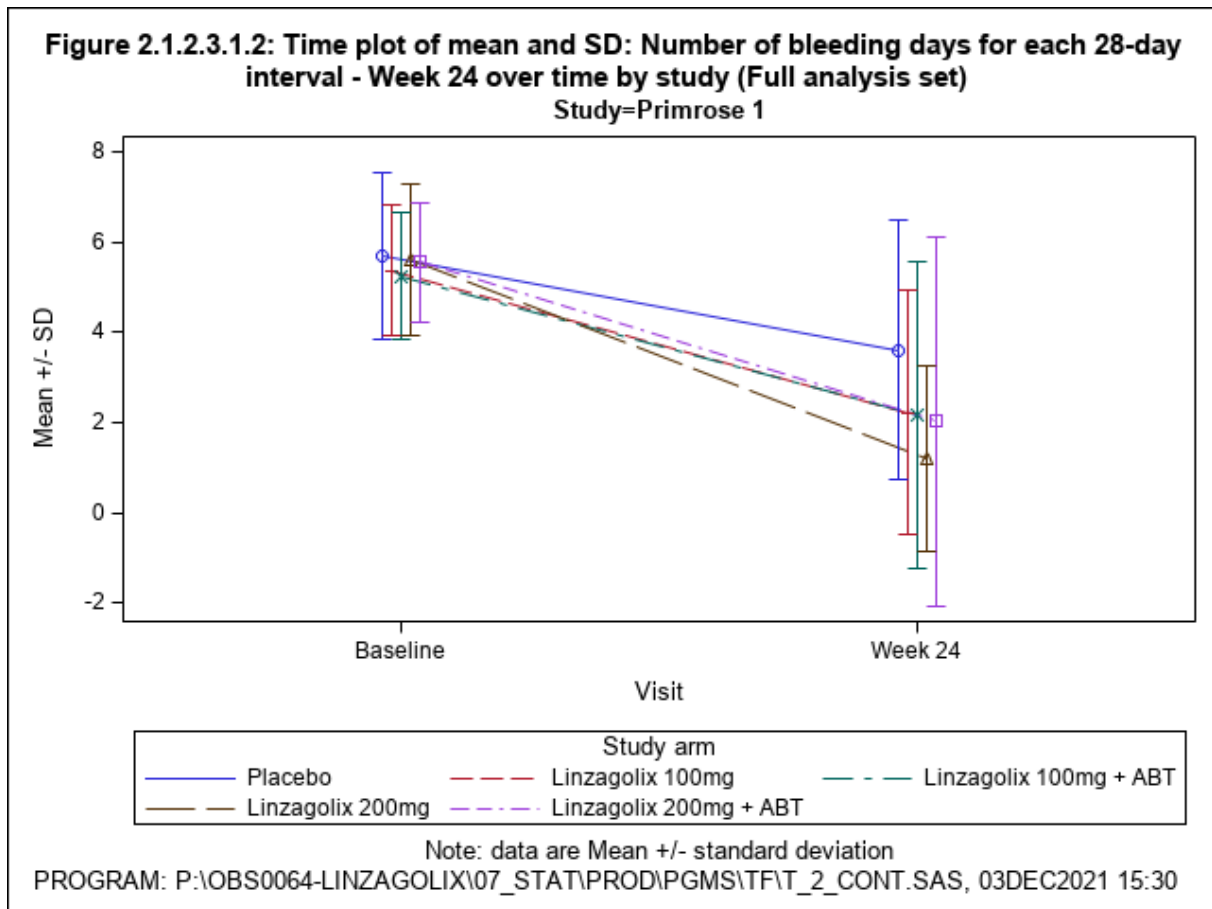


Abbildung 4-8: Verlaufswerte für Anzahl der Blutungstage für das letzte 28-Tage-Intervall zu Woche 24 (FAS), Studie PRIMROSE 1

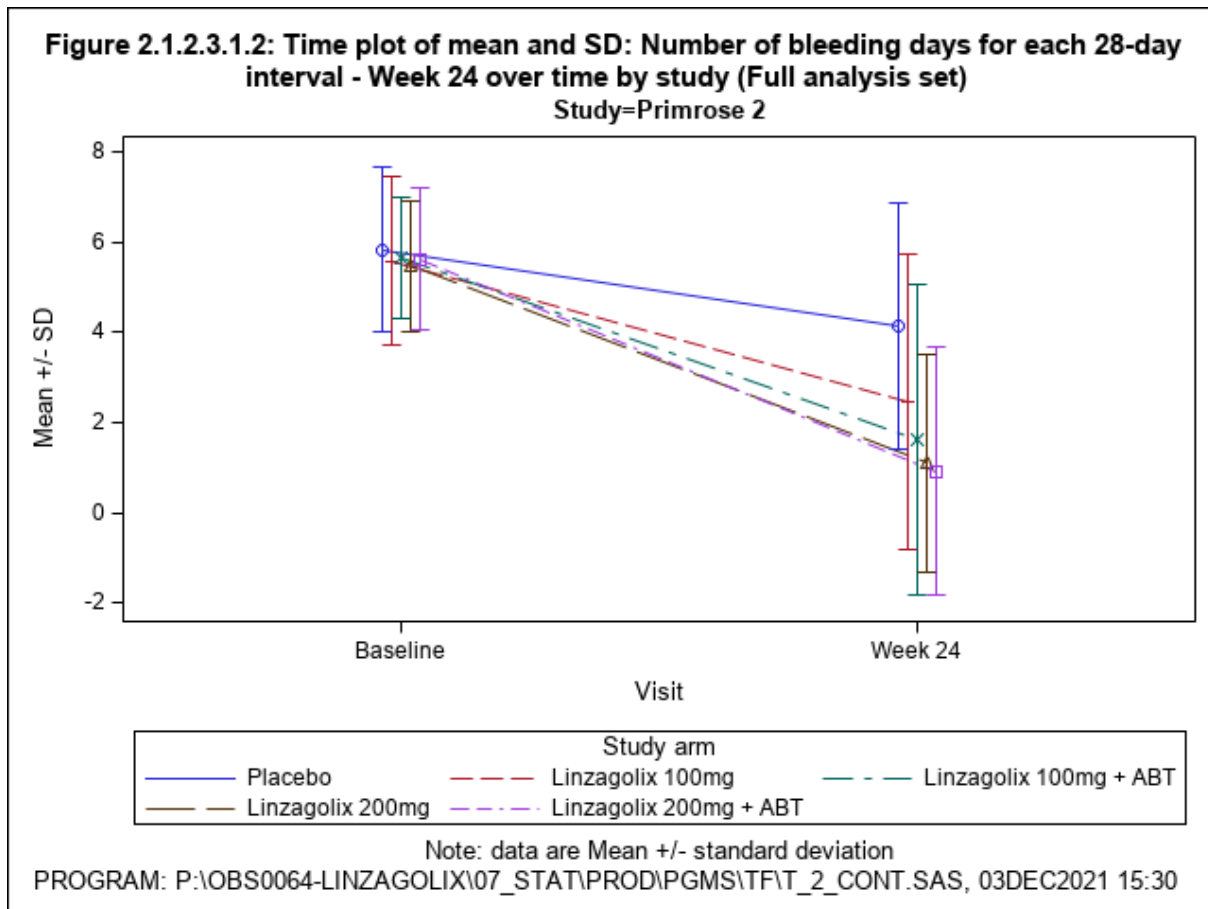


Abbildung 4-9: Verlaufswerte für Anzahl der Blutungstage für das letzte 28-Tage-Intervall zu Woche 24 (FAS), Studie PRIMROSE 2

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

Eine Meta-Analyse der beiden Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 wurde insbesondere aufgrund der Unterschiede in der Studienpopulation nicht durchgeführt. Eine detaillierte Begründung wird unter Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Beide Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 werden als grundsätzlich übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen. Allerdings kommt der ausschließlich im europäischen Umfeld durchgeführten Studie PRIMROSE 2 in diesem Zusammenhang eine stärker ausgeprägte Bedeutung zu. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Amenorrhoe – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Amenorrhoe

Studie	Operationalisierung
PRIMROSE 1	<p>Als Amenorrhoe wird das Ausbleiben der menstruellen Blutung bezeichnet. Eine Reduktion schwerer menstrueller Blutungen bis hin zum Zustand einer Amenorrhoe ist daher für Patientinnen und Ärzte bei der Wahl der Behandlung von besonderem Interesse.</p> <p>Der Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe und die Zeit bis zur Amenorrhoe wurden anhand der eingesandten Hygieneprodukte mittels der gängigen AH-Methode bestimmt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1 und 4.2.5.2.3).</p> <p>Per Definition lag eine Amenorrhoe vor, wenn keine Daten aus der AH-Methode aus dem Zentrallabor oder ein Blutvolumen unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze des Labors über einen Zeitraum von mindestens 35 Tagen vorlagen und keine Blutungen nach diesem Zeitraum bis zum Zeitpunkt der Analyse auftraten.</p> <p>Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe</p> <p>Die Amenorrhoe wurde als kategorische Variable (Ja/Nein-Antwort) erhoben. Hierfür wurde das letzte 28-Tage-Intervall vor der Studienvisite in Woche 24 und Woche 52 ausgewertet.</p> <p>Die Operationalisierung entspricht dem Endpunkt <i>Anteil der Patientinnen mit Reduktion schwerer menstrueller Blutungen</i> (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).</p> <p>Die Analyse wird nach 24 Wochen für das FAS dargestellt. Für den Analysezeitpunkt 52 Wochen werden Ergebnisse für das Woche 52 FAS deskriptiv dargestellt.</p> <p>Zeit bis zur Amenorrhoe</p> <p>Die Zeit bis zur Amenorrhoe wurde definiert als die Anzahl der Tage vom ersten Studientag bis zum ersten Tag, an dem die Patientin mindestens 35 Tage lang keine menstruelle Blutung (wie oben definiert) hatte, und nach diesem Zeitraum bis zum Zeitpunkt der jeweiligen Analyse auch keine weitere Blutung auftrat. Die Zeit bis zur Amenorrhoe wird dann definiert als der erste Tag, nach dem für mehr als 35 Tage bis zum Ende der Behandlung innerhalb jedes Behandlungszeitraums keine Blutung auftrat, bewertet anhand der Patiententagebuchdaten ab dem Datum der ersten Behandlungsdosis.</p> <p><i>Zeit bis zur Amenorrhoe (Tage) = (erster Tag, an dem die Patientin mindestens 35 Tage lang keine Blutung hatte – Studientag 1) + 1</i></p> <p>Als Datum für die Amenorrhoe galt der erste Tag des 35-Tage Intervalls ohne Rückgabe von Hygieneprodukten oder mit einem Blutungsvolumen unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze nach der AH-Methode.</p> <p>Patientinnen ohne Amenorrhoe bis Woche 24 wurden zu diesem Analysezeitpunkt als rechtszensiert angesehen. Als Zensierungszeitpunkt wurde das Datum der letzten AH-Methodenbeurteilung vom ersten Studientag bis zur Studienvisite in Woche 24 verwendet. Es wurden Daten aus dem Formular "letzte AH-Methodenbewertung" der externen Daten verwendet. Wenn nach dem ersten Studientag keine Bewertung der AH-Methode durchgeführt wurde, wurde das Datum des ersten Studientages als Zensierungszeitpunkt verwendet.</p> <p>Zum Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm wurden jeweils der p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests und das stratifizierte Hazard Ratio einschließlich der entsprechenden zweiseitigen Konfidenzintervalle aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Interaktion stratifiziert nach dem Randomisierungsfaktor Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere) berechnet.</p>

	Die Ergebnisse der Analyse werden für den Analysezeitpunkt 24 Wochen für das FAS dargestellt.
PRIMROSE 2	Die Operationalisierung der Endpunkte <i>Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe</i> und <i>Zeit bis zur Amenorrhoe</i> entsprach bis Woche 24 der Operationalisierung der Studie PRIMROSE 1. Für den Endpunkt <i>Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe</i> werden zu Woche 52 für die Vergleichsintervention keine Ergebnisse dargestellt, da in der Studie PRIMROSE 2 in Woche 24 alle Patientinnen vom Kontrollarm zu Linzagolix 200 mg mit ABT wechselten.
Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; AH: alkalische Hämatin Methode; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; MBL: Menstrueller Blutverlust; mg: Milligramm; vs.: versus Quelle: (3-5, 8, 9, 85)	

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Amenorrhoe* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 handelt es sich um kontrollierte und randomisierte Phase-III-Studien, die jeweils der Evidenzstufe Ib entsprechen. Die Studien wurden im verblindeten Design durchgeführt. Der Endpunkt *Amenorrhoe* wurde gemäß SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und

Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der ICH Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Amenorrhoe* wird daher in der Gesamtschau für beide Studien als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Amenorrhoe für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
Nach 24 Wochen (FAS)						
PRIMROSE 1	100 mg	36/94 (38 %)	22/103 (21 %)	2,26 [1,21; 4,22]	0,17 [0,04; 0,29]	1,27 [1,05; 1,54] p=0,0095
	100 mg + ABT	45/107 (42 %)		2,68 [1,46; 4,93]	0,21 [0,08; 0,32]	1,36 [1,12; 1,64] p=0,0013
	200 mg + ABT	59/102 (58 %)		5,05 [2,73; 9,34]	0,36 [0,23; 0,48]	1,86 [1,45; 2,38] p<0,0001
	200 mg	63/105 (60 %)		5,53 [3,00; 10,20]	0,39 [0,26; 0,50]	1,97 [1,52; 2,54] p<0,0001
PRIMROSE 2	100 mg	33/97 (34 %)	12/102 (12 %)	3,83 [1,84; 7,94]	0,22 [0,10; 0,33]	1,34 [1,14; 1,57] p=0,0002
	100 mg + ABT	64/101 (63 %)		14,17 [6,76; 29,71]	0,52 [0,39; 0,62]	2,43 [1,86; 3,17] p<0,0001
	200 mg + ABT	79/98 (81 %)		31,38 [14,27; 69,02]	0,69 [0,57; 0,77]	4,54 [3,02; 6,84] p<0,0001
	200 mg	73/103 (71 %)		17,29 [8,38; 35,66]	0,59 [0,47; 0,68]	3,02 [2,21; 4,11] p<0,0001

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
Nach 52 Wochen (Woche 52 FAS)						
PRIMROSE 1	100 mg	24/61 (39 %)	9/31 (29 %)	-	-	-
	100 mg + ABT	36/64 (56 %)				
	200 mg + ABT	44/66 (67 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	37/75 (49 %)				
PRIMROSE 2	100 mg	34/79 (43 %)	-	-	-	-
	100 mg + ABT	66/80 (83 %)				
	200 mg + ABT	72/83 (87 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	69/88 (78 %)				
<p>a: Odds Ratio und 95 %-KI basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Ein OR > 1 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>b: Risikodifferenz und 95 %-KI (Newcombe) basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Eine RD < 0 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>c: Relatives Risiko und 95 %-KI basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Ein RR > 1 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (4, 5, 9)</p>						

In Tabelle 4-34 werden die Ergebnisse des Endpunkts *Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach Woche 24 und für das Woche 52 FAS nach Woche 52 dargestellt.

In der Studie PRIMROSE 1 liegt der Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe nach Woche 24 im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg bei 38 % (36/94), im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT bei 42 % (45/107), im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT bei 58 % (59/102) und im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg bei 60 % (63/105). Im Kontrollarm liegt

der Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe bei 21 % (22/103). Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für das Relative Risiko ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (100 mg Linzagolix: RR = 1,27 [95 %-KI: 1,05; 1,54] p=0,0095; 100 mg Linzagolix + ABT: RR = 1,36 [95 %-KI: 1,12; 1,64] p=0,0013; 200 mg Linzagolix + ABT: RR = 1,86 [95 %-KI: 1,45; 2,38] p<0,0001; 200 mg Linzagolix: RR = 1,97 [95 %-KI: 1,52; 2,54] p<0,0001).

In der Studie PRIMROSE 2 liegt der Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe für das FAS im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg bei 34 % (33/97), im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT bei 63 % (64/101), im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT bei 81 % (79/98) und im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg bei 71 % (73/103). Im Kontrollarm liegt der Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe bei 12 % (12/102). Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für das Relative Risiko ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (100 mg Linzagolix: RR = 1,34 [95 %-KI: 1,14; 1,57] p=0,0002; 100 mg Linzagolix + ABT: RR = 2,43 [95 %-KI: 1,86; 3,17] p<0,0001; 200 mg Linzagolix + ABT: RR = 4,54 [95 %-KI: 3,02; 6,84] p<0,0001; 200 mg Linzagolix: RR = 3,02 [95 %-KI: 2,21; 4,11] p<0,0001).

Beide Studien zeigen konsistent, dass eine Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen den Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe nach 24 Wochen signifikant erhöht.

In beiden Studien bleibt der *Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe* in allen Behandlungsarmen zwischen Woche 24 und Woche 52 im Vergleich zum Kontrollarm erhöht bzw. nimmt im weiteren Behandlungsverlauf zu.

Zeit bis zur AmenorrhoeTabelle 4-35: Ergebnisse für *Zeit bis zur Amenorrhoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungs-arm	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Tage) ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-Rank p-Wert ^c
Nach 24 Wochen (FAS)					
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	36/94 (38 %)	n.b. [134,00; n.b.]	1,96 [1,15; 3,34] p=0,0128	p=0,0068
	Linzagolix 100 mg + ABT	45/107 (42 %)	132,00 [99,00; n.b.]	2,56 [1,54; 4,27] p=0,0003	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg + ABT	59/102 (58 %)	63,00 [35,00; 130,00]	4,05 [2,48; 6,62] p<0,0001	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg	63/105 (60 %)	79,00 [23,00; 119,00]	4,39 [2,70; 7,14] p<0,0001	p<0,0001
	Kontrollarm	22/103 (21 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	-	-
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	33/97 (34 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,47 [1,79; 6,73] p=0,0002	p<0,0001
	Linzagolix 100 mg + ABT	64/101 (63 %)	61,00 [26,00; 92,00]	8,90 [4,80; 16,53] p<0,0001	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg + ABT	79/98 (81 %)	15,00 [5,00; 37,00]	14,29 [7,76; 26,32] p<0,0001	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg	73/103 (71 %)	10,00 [6,00; 60,00]	11,89 [6,44; 21,96] p<0,0001	p<0,0001
	Kontrollarm	12/102 (12 %)	n.b. [n.b.; n.b.]	-	-
<p>a: Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzern.</p> <p>b: Hazard Ratio und 95 %-KI basieren auf dem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>c: p-Wert basiert auf dem Log-Rank-Test unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere).</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation.</p> <p>Quelle: (4, 9, 22)</p>					

In Tabelle 4-35 werden die Ergebnisse des Endpunkts *Zeit bis zur Amenorrhoe* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach Woche 24 dargestellt.

Für das FAS der Studie PRIMROSE 1 beträgt die mediane Zeit bis zur Amenorrhoe im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT 132,00 Tage, im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT 63,00 Tage und im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg 79,00 Tage. Im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg und im Kontrollarm wird die mediane Zeit bis zur Amenorrhoe nicht erreicht. Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich somit für den Endpunkt *Zeit bis zur Amenorrhoe* ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (100 mg Linzagolix: HR=1,96 [95 %-KI: 1,15; 3,34] p=0,0128; 100 mg Linzagolix + ABT: HR=2,56 [95 %-KI: 1,54; 4,27] p=0,0003; 200 mg Linzagolix + ABT: HR=4,05 [95 %-KI: 2,48; 6,62] p<0,0001; 200 mg Linzagolix: HR=4,39 [95 %-KI: 2,70; 7,14] p<0,0001).

In der Studie PRIMROSE 2 beträgt die mediane Zeit bis zur Amenorrhoe nach 24 Wochen im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT 61,00 Tage, im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT 15,00 Tage und im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg 10,00Tage. Im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg und im Kontrollarm wird die mediane Zeit bis zur Amenorrhoe nicht erreicht. Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich somit für den Endpunkt *Zeit bis zur Amenorrhoe* ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (100 mg Linzagolix: HR=3,47 [95 %-KI: 1,79; 6,73] p=0,0002; 100 mg Linzagolix + ABT: HR=8,90 [95 %-KI: 4,80; 16,53] p<0,0001; 200 mg Linzagolix + ABT: HR=14,29 [95 %-KI: 4,76; 26,32] p<0,0001; 200 mg Linzagolix: HR=11,89 [95 %-KI: 4,44; 21,96] p<0,0001).

Beide Studien zeigen konsistent, dass eine Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen die *Zeit bis zur Amenorrhoe* signifikant verringert.

Abbildung 4-10 bis Abbildung 4-11 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Amenorrhoe* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach Woche 24.

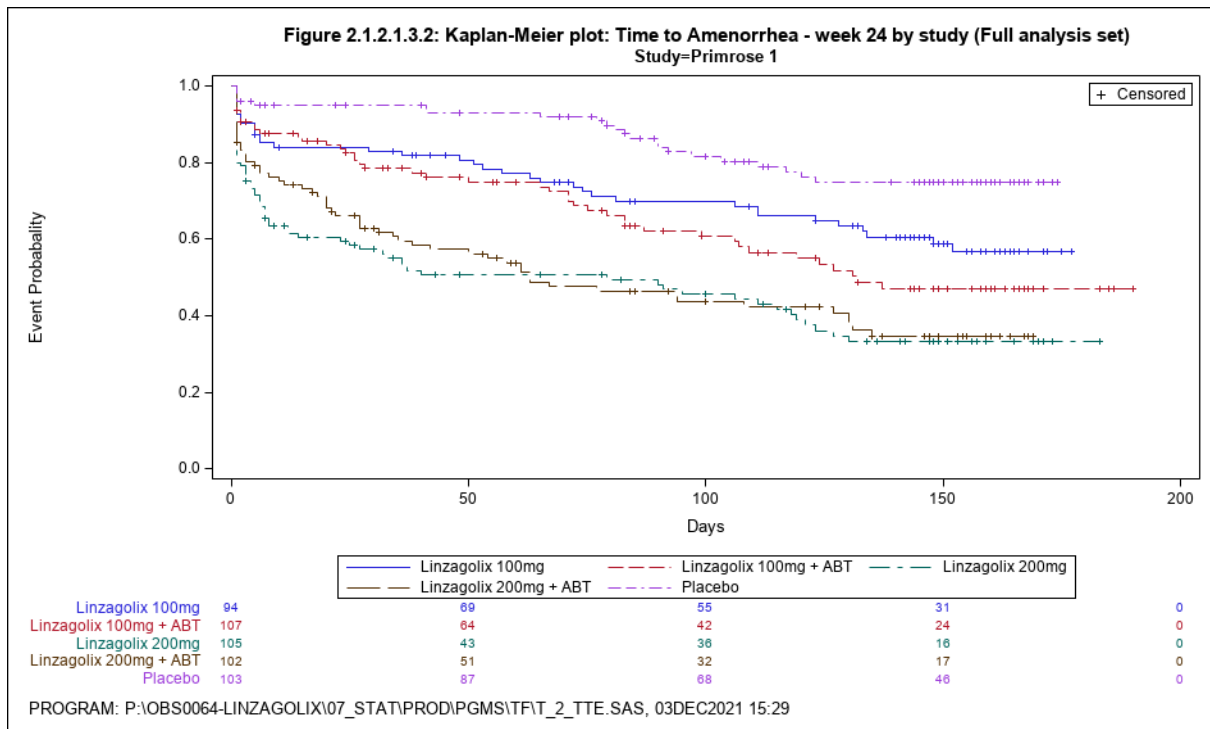


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurven für *Zeit bis zur Amenorrhoe* nach 24 Wochen (FAS), Studie PRIMROSE 1

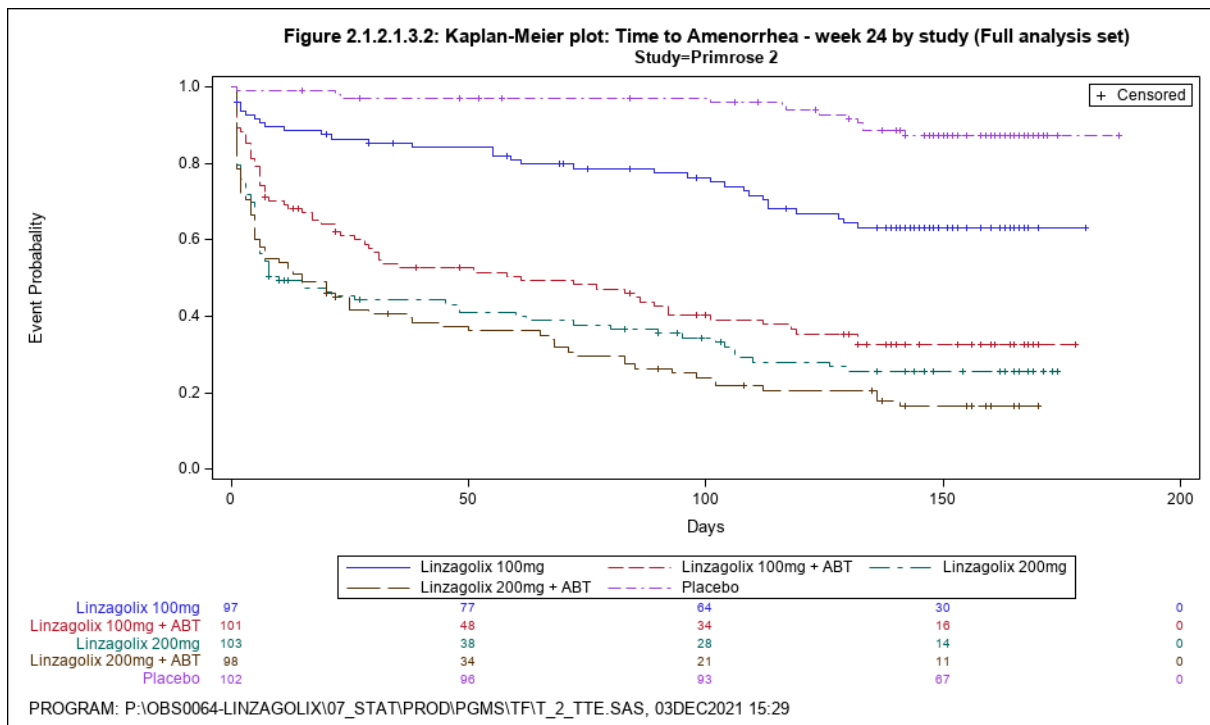


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurven für *Zeit bis zur Amenorrhoe* nach 24 Wochen (FAS), Studie PRIMROSE 2

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

Eine Meta-Analyse der beiden Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 wurde insbesondere aufgrund der Unterschiede in der Studienpopulation nicht durchgeführt. Eine detaillierte Begründung wird unter Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Beide Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 werden als grundsätzlich übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen. Allerdings kommt der ausschließlich im europäischen Umfeld durchgeführten Studie PRIMROSE 2 in diesem Zusammenhang eine stärker ausgeprägte Bedeutung zu. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3 Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen

Studie	Operationalisierung
PRIMROSE 1	<p>Zu Bestimmung des Ausmaßes der vorliegenden Anämie, wurde die Hb-Konzentration in anämischen Patientinnen bestimmt. Anämische Patientinnen waren definiert als Studienteilnehmerinnen mit einem Hb-Ausgangswert von $Hb < 12$ g/dl.</p> <p>Die Hb-Konzentration wurde zum Screening und im Rahmen der Studienvisiten an Tag 1, sowie fortlaufend bei jeder monatlichen Visite bis hin zu Woche 64 gemessen.</p> <p>Lag die Hb-Konzentration einer Patientin bei einer beliebigen Studienvisite (einschließlich Screening; allerdings musste die Hb-Konzentration beim Screening > 6 g/dl liegen) unter 10 g/dl, sollte eine Eisensupplementierung verabreicht werden, bis die Hb-Konzentration der Patientin um mindestens 2 g/dl gestiegen war und über der unteren Grenze des Normalbereichs des Zentrallabors (12 g/dl) lag. Sobald der Normalwert erreicht war, sollte die Eisensupplementierung eingestellt werden.</p> <p>Veränderung der Hämoglobinkonzentration anämischer Patientinnen im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die mittlere Hb-Konzentration wurde nach zusammengefasst. Der Behandlungseffekt gegenüber dem Kontrollarm wurde anhand der bis Woche 24 erhobenen Hb-Konzentration mittels <i>Mixed effect Model Repeated Measurements</i> (MMRM)-Analyse untersucht. Der Ausgangswert wurde als Kovariate und der Stratifizierungsfaktor Ethnie, Behandlung und die Studienvisite wurden als feste Effekte eingeschlossen. Es wurden Terme für Interaktionen zwischen dem Zeitpunkt (Studienvisite) und dem Ausgangswert, der Behandlung und der Ethnie in das Modell aufgenommen. Die Studienvisite wurde als wiederholte Variable innerhalb einer Patientin betrachtet. Jede Behandlungsgruppe wurde in Woche 12 (Zusatzanalyse) und Woche 24 mit Placebo verglichen, hier dargestellt ist der Vergleich in Woche 24. Die geschätzten LSMD und Behandlungsunterschiede wurden zusammen mit den 95 %-Konfidenzintervall und dem p-Wert angegeben.</p> <p>Die Analyse wurde für alle anämischen Patientinnen des FAS durchgeführt.</p> <p>Änderung der Hämoglobinkonzentration anämischer Patientinnen nach Kategorie</p> <p>Die Hb-Werte wurden als ≥ 12 g/dl, ≥ 10 bis < 12 g/dl oder < 10 g/dl klassifiziert und deskriptiv zusammengefasst.</p> <p>Die Analyse wird nach 24 Wochen für alle anämischen Patientinnen des FAS dargestellt.</p>
PRIMROSE 2	Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Hämoglobin-Konzentration in anämischen Patientinnen</i> entsprach der Operationalisierung der Studie PRIMROSE 1.
<p>Abkürzungen: dl: Deziliter; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; g: Gramm; Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LSMD: <i>Least Squares Mean Difference</i>; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeated Measurements</i>.</p> <p>Quelle: (3, 4, 8, 9)</p>	

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 handelt es sich um kontrollierte und randomisierte Phase-III-Studien, die jeweils der Evidenzstufe Ib entsprechen. Die Studien wurden im verblindeten Design durchgeführt. Der Endpunkt *Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen* wurde gemäß SAP für alle anämischen Patientinnen des FAS ausgewertet, welches alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigt. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der ICH Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen* wird daher in der Gesamtschau für beide Studien als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für *Veränderung der Hämoglobinkonzentration anämischer Patientinnen im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel*

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD ^a	[95 %-KI ^a]	p-Wert ^a
Nach 24 Wochen (FAS)									
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	68	9,82 (1,32)	42	11,13 (1,83)	1,36 (1,82)	0,71	[0,12; 1,30]	p=0,019
	Linzagolix 100 mg + ABT	86	9,87 (1,44)	52	11,68 (1,69)	1,87 (1,57)	1,24	[0,68; 1,80]	p<0,001
	Linzagolix 200 mg + ABT	72	9,96 (1,40)	50	11,98 (1,51)	2,00 (1,60)	1,46	[0,89; 2,02]	p<0,001
	Linzagolix 200 mg	76	9,88 (1,37)	53	12,01 (1,25)	2,22 (1,58)	1,58	[1,02; 2,14]	p<0,001
	Kontrollarm	76	10,34 (1,22)	45	10,74 (1,68)	0,30 (1,57)	-	-	-
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	61	10,19 (1,36)	49	11,60 (1,57)	1,36 (1,50)	0,94	[0,43; 1,45]	p<0,001
	Linzagolix 100 mg + ABT	59	10,30 (1,37)	45	12,40 (1,34)	1,88 (1,58)	1,61	[1,09; 2,13]	p<0,001
	Linzagolix 200 mg + ABT	56	10,23 (1,20)	47	12,55 (1,44)	2,27 (1,43)	1,88	[1,36; 2,39]	p<0,001
	Linzagolix 200 mg	57	10,34 (1,25)	46	12,41 (1,65)	2,10 (1,77)	1,72	[1,21; 2,24]	p<0,001

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

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD ^a	[95 %-KI ^a]	p-Wert ^a
	Kontrollarm	51	10,43 (1,24)	43	10,69 (1,80)	0,38 (1,69)	-	-	-

a: LSMD und 95 %-KI / p-Wert basierend auf ANCOVA mit Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als Antwortvariable und Ausgangswert, Ethnie (schwarz vs. andere), Visite, Behandlung und Visite*Behandlung als erklärende Variablen.

Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: *Full Analysis Set*; KI: Konfidenzintervall; LSMD: *Least Squares Mean Difference*; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; SD: Standardabweichung; vs.: versus.

Quelle: (4, 9)

In Tabelle 4-38 wird die *Veränderung der Hämoglobinkonzentration anämischer Patientinnen im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach Woche 24 dargestellt.

Für das FAS der Studie PRIMROSE 1 liegt die mittlere Hb-Konzentration der Baseline in den Studienarmen vergleichbar zwischen 9,82 g/dl und 10,34 g/dl. Zu Woche 24 liegt die mittlere Hb-Konzentration in den Behandlungsarmen zwischen 11,13 g/dl und 12,01 g/dl, und im Kontrollarm bei 10,74 g/dl. Im Vergleich zur Baseline ergibt sich zu Woche 24 ein Anstieg der Hb-Konzentration im Studienarm Linzagolix 100 mg um 1,36 g/dl (SD = 1,82), im Studienarm Linzagolix 100 mg + ABT um 1,87 g/dl (SD = 1,57), im Studienarm Linzagolix 200 mg + ABT um 2,00 g/dl (SD = 1,60) und im Studienarm Linzagolix 200 mg um 2,22 g/dl (SD = 1,58). Im Kontrollarm ist die Hb-Konzentration um 0,30 g/dl (SD = 1,57) erhöht.

Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für die Mittelwertdifferenz nach Woche 24 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (Linzagolix 100 mg: LSMD = 0,71 [95 %-KI: 0,12; 1,30] p=0,019; Linzagolix 100 mg + ABT: LSMD = 1,24 [95 %-KI: 0,68; 1,80] p<0,001; Linzagolix 200 mg + ABT: LSMD = 1,46 [95 %-KI: 0,89; 2,02] p<0,001; Linzagolix 200 mg: LSMD = 1,58 [95 %-KI: 1,02; 2,14] p<0,001).

Für das FAS der Studie PRIMROSE 2 liegt die mittlere Hb-Konzentration der Baseline in den Studienarmen vergleichbar zwischen 10,19 g/dl und 10,43 g/dl. In den Behandlungsarmen liegt die mittlere Hb-Konzentration zu Woche 24 zwischen 11,6 g/dl und 12,55 g/dl. Im Kontrollarm liegt sie bei 10,69 g/dl. Zu Woche 24 ergibt sich im Vergleich zur Baseline ein Anstieg der Hb-Konzentration um 1,36 g/dl (SD = 1,50) im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg, um 1,88 g/dl (SD = 1,58) im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT, um 2,27 g/dl (SD = 1,43) im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg und um 2,10 g/dl (SD = 1,77) im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT. Im Kontrollarm zeigt sich eine Steigerung der mittleren Hb-Konzentration um 0,38 g/dl (SD=1,69).

Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für die Mittelwertdifferenz nach 24 Wochen ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (Linzagolix 100 mg: LSMD = 0,94 [95 %-KI: 0,43; 1,45] p<0,001; Linzagolix 100 mg + ABT: LSMD = 1,61 [95 %-KI: 1,09; 2,13] p<0,001; Linzagolix 200 mg + ABT: LSMD = 1,88 [95 %-KI: 1,36; 2,39] p<0,001; Linzagolix 200 mg: LSMD = 1,72 [95 %-KI: 1,21; 2,24] p<0,001).

Beide Studien zeigen konsistent, dass eine Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen die mittlere Hb-Konzentration nach 24 Wochen signifikant erhöht.

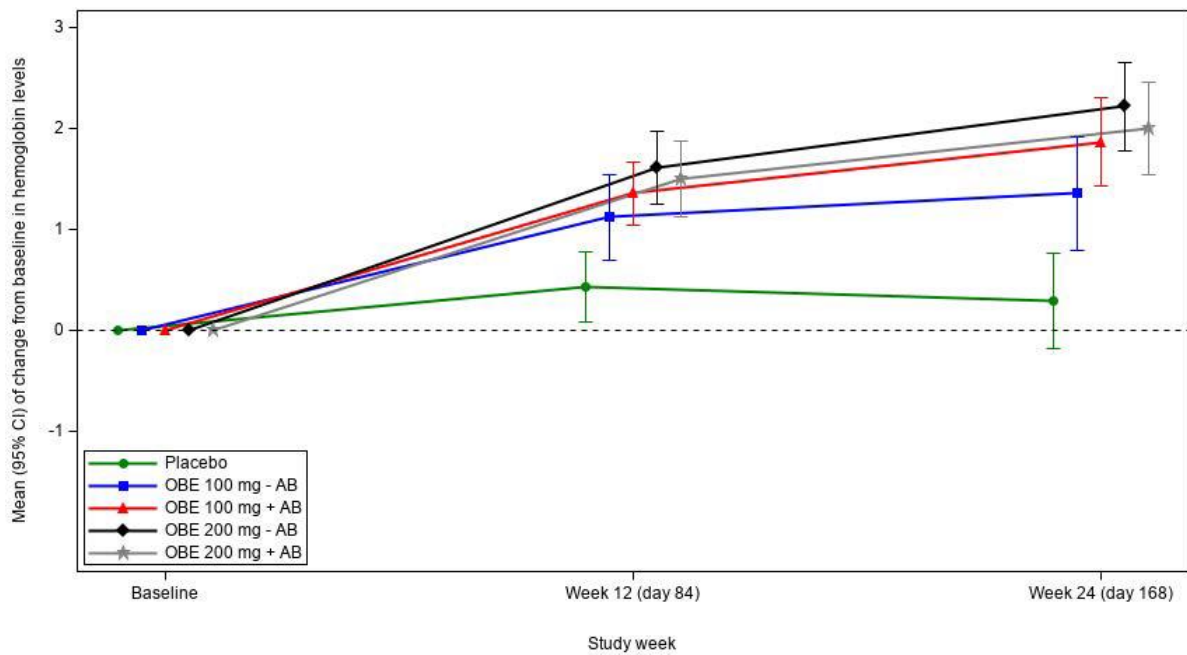


Abbildung 4-12: Verlaufswerte für Veränderung der Hämoglobinkonzentration anämischer Patientinnen im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen (FAS), Studie PRIMROSE 1

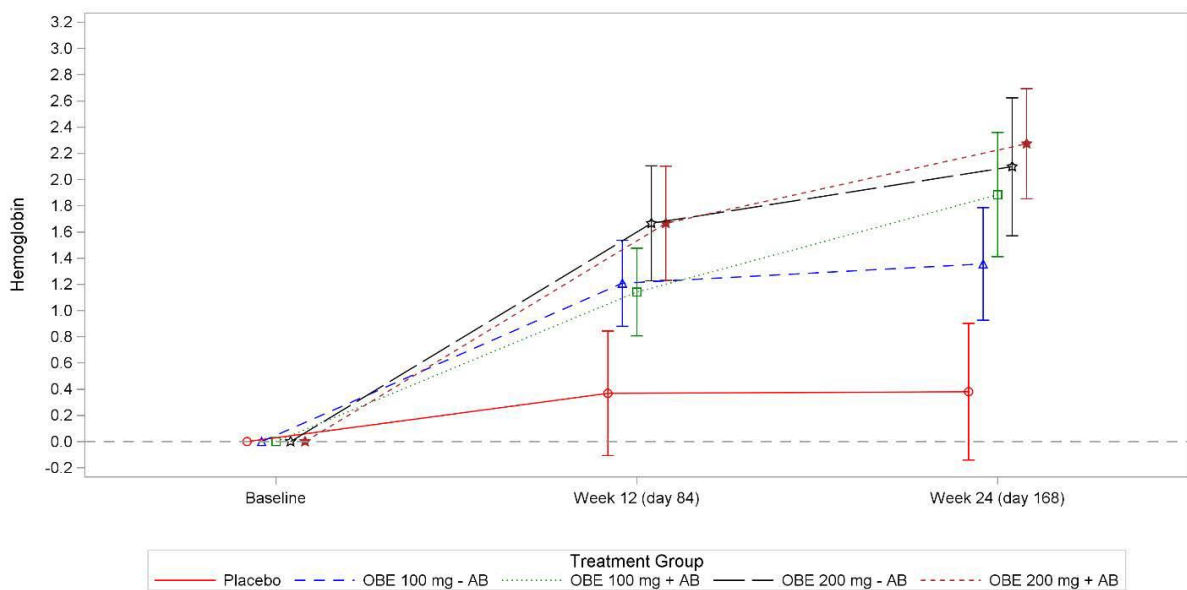


Abbildung 4-13: Verlaufswerte für Veränderung der Hämoglobinkonzentration anämischer Patientinnen im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen (FAS), Studie PRIMROSE 2

Änderung der Hämoglobinkonzentration anämischer Patientinnen nach Kategorie

Tabelle 4-39: Ergebnisse für *Änderung der Hämoglobinkonzentration anämischer Patientinnen nach Kategorie* (≥ 12 g/dl, ≥ 10 bis < 12 g/dl oder < 10 g/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienarm	Klassifizierung der Hämoglobinkonzentration (Ereignis)	Baseline		Analysezeitpunkt	
			N	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)
Nach 24 Wochen (FAS)						
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	< 10 g/dl	68	32/68 (47,1 %)	42	11/42 (26,2 %)
		≥ 10 bis < 12 g/dl		36/68 (52,9 %)		14/42 (33,3 %)
		≥ 12 g/dl		0/68 (0,0 %)		17/42 (40,5 %)
	Linzagolix 100 mg + ABT	< 10 g/dl	86	38/86 (44,2 %)	52	7/52 (13,5 %)
		≥ 10 bis < 12 g/dl		48/86 (55,8 %)		20/52 (38,5 %)
		≥ 12 g/dl		0/86 (0,0 %)		25/52 (48,1 %)
	Linzagolix 200 mg + ABT	< 10 g/dl	72	31/72 (43,1 %)	50	4/50 (8,0 %)
		≥ 10 bis < 12 g/dl		41/72 (56,9 %)		19/50 (38,0 %)
		≥ 12 g/dl		0/72 (0,0 %)		27/50 (54,0 %)
	Linzagolix 200 mg	< 10 g/dl	76	38/76 (50,0 %)	53	3/53 (5,7 %)
		≥ 10 bis < 12 g/dl		38/76 (50,0 %)		24/53 (45,3 %)
		≥ 12 g/dl		0/76 (0,0 %)		26/53 (49,1 %)
	Kontrollarm	< 10 g/dl	76	26/76 (34,2 %)	45	13/45 (28,9 %)
		≥ 10 bis < 12 g/dl		50/76 (65,8 %)		22/45 (48,9 %)
		≥ 12 g/dl		0/76 (0,0 %)		10/45 (22,2 %)

Studie	Studienarm	Klassifizierung der Hämoglobinkonzentration (Ereignis)	Baseline		Analysezeitpunkt	
			N	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	< 10 g/dl	61	21/61 (34,4 %)	49	4/49 (8,2%)
		≥ 10 bis < 12 g/dl		40/61 (65,6 %)		20/49 (40,8 %)
		≥ 12 g/dl		0/61 (0,0 %)		25/49 (51,0 %)
	Linzagolix 100 mg + ABT	< 10 g/dl	59	16/59 (27,1 %)	45	2/45 (4,4 %)
		≥ 10 bis < 12 g/dl		43/59 (72,9 %)		13/45 (28,9 %)
		≥ 12 g/dl		0/59 (0,0 %)		30/45 (66,7 %)
	Linzagolix 200 mg + ABT	< 10 g/dl	56	24/56 (42,9 %)	47	3/47 (6,4 %)
		≥ 10 bis < 12 g/dl		32/56 (57,1 %)		10/47 (21,3 %)
		≥ 12 g/dl		0/56 (0,0 %)		34/47 (72,3 %)
	Linzagolix 200 mg	< 10 g/dl	57	18/57 (31,6 %)	46	4/46 (8,7 %)
		≥ 10 bis < 12 g/dl		39/57 (68,4 %)		9/46 (19,6 %)
		≥ 12 g/dl		0/57 (0,0 %)		33/46 (71,7 %)
Kontrollarm	< 10 g/dl	51	14/51 (27,5 %)	43	12/43 (27,9 %)	
	≥ 10 bis < 12 g/dl		37/51 (72,5 %)		20/43 (46,5 %)	
	≥ 12 g/dl		0/51 (0,0 %)		11/43 (25,6 %)	

Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; dl: Deziliter; FAS: *Full Analysis Set*; g: Gramm; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation.
Quelle: (4, 9)

Die Tabelle 4-39 stellt die Ergebnisse für *Änderung der Hämoglobinkonzentration anämischer Patientinnen nach Kategorie (≥ 12 g/dl, ≥ 10 bis < 12 g/dl oder < 10 g/dl)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das FAS nach Woche 24 für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 dar. Sowohl für die Studie PRIMROSE 1 als auch für die Studie PRIMROSE 2 zeigt sich eine Steigerung des Anteils der Patientinnen mit einer Hb-Konzentration ≥ 12 g/dl

im Vergleich zur Baseline bei Behandlung mit Linzagolix unabhängig von der gewählten Dosierung. Diese Steigerung wird im Kontrollarm nicht erreicht. Insgesamt nimmt daher der Anteil anämischer und schwer anämischer Patientinnen durch die Behandlung ab.

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

Eine Meta-Analyse der beiden Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 wurde insbesondere aufgrund der Unterschiede in der Studienpopulation nicht durchgeführt. Eine detaillierte Begründung wird unter Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Beide Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 werden grundsätzlich als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen. Allerdings kommt der ausschließlich im europäischen Umfeld durchgeführten Studie PRIMROSE 2 in diesem Zusammenhang eine stärker ausgeprägte Bedeutung zu. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4 Schmerz – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Schmerz

Studie	Operationalisierung
PRIMROSE 1	<p>Die Erhebung und Bewertung der krankheitsbedingten Schmerzen erfolgte anhand einer Numerischen Bewertungsskala für Schmerzen (Pain NRS) mit elf Stufen von 0-10. Dabei entsprach kein Schmerz dem Wert 0 und schlimmstmöglicher Schmerz dem Wert 10. Die Patientinnen berichteten von ihren krankheitsbedingten Schmerzen im Verlauf der gesamten Studie. Die Erhebungszeitpunkte waren Tag 1, Woche 12, Woche 24, Woche 36, Woche 52 und Woche 64. Dabei füllten die Patientinnen den jeweiligen NRS-Fragebogen vor Ort während der Studienvisite aus.</p> <p>Anteil der Patientinnen mit einer Pain NRS Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite</p> <p>Es werden die Veränderungen der krankheitsbedingten Schmerzen von der Baseline (Tag 1) im Vergleich zur Woche 24 dargestellt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Gemäß IQWiG Methodenpapier 7.0 sowie Anforderungen der vorliegenden Dossievorlage des G-BA wurde ein Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite als hinreichend sichere Abbildung einer für die Patientinnen spürbaren Veränderung definiert. Eine entsprechende Responderanalyse wurde post hoc berechnet.</p> <p>Zum Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm wurden das jeweilige Odds Ratio, Relative Risiko und die absolute Risikodifferenz einschließlich der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle stratifiziert nach dem Randomisierungsfaktor Ethnie (schwarz/ afroamerikanisch vs. andere) berechnet. Für das Relative Risiko wurden p-Werte auf der Grundlage des Chi-Quadrat-Tests (mehr als fünf Fälle) bzw. des exakten Fisher-Tests (weniger als fünf Fälle) angegeben.</p> <p>Die Analyse wird nach 24 Wochen für das FAS dargestellt.</p> <p>Veränderung der Schmerzen im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Veränderung der Schmerzen wird als Vergleich der Baseline (Tag 1) zur Woche 24 dargestellt. Sie wurde mittels <i>Least Squares Mean Differences (LSMD)</i> mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf einer MMRM-Analyse mit Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere), Behandlung und Ausgangswert als erklärende Variablen, berechnet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p>Die Analyse wird nach 24 Wochen für das FAS dargestellt.</p>
PRIMROSE 2	<p>Die Operationalisierung der Endpunkte <i>Anteil der Patientinnen mit einer Pain NRS Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite</i> und <i>Veränderung der Schmerzen im Vergleich zum Ausgangswert</i> entsprach der Operationalisierung der Studie PRIMROSE 1.</p>
<p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; LSMD: <i>Least Squares Mean Difference</i>; MID: <i>minimal important difference</i>; NRS: Numerische Bewertungsskala; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeated Measurements</i>.</p> <p>Quelle: (3, 4, 8, 9, 18, 85)</p>	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Schmerz* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 handelt es sich um kontrollierte und randomisierte Phase-III-Studien, die jeweils der Evidenzstufe Ib entsprechen. Die Studien wurden im verblindeten Design durchgeführt. Der Endpunkt *Schmerz* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet, welches alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigt. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der ICH Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Schmerz* wird daher in der Gesamtschau für beide Studien als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *Pain NRS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Linzagolix								Kontrollarm	
	100 mg + ABT		200 mg + ABT		100 mg		200 mg			
	Anzahl Fragebögen									
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
PRIMROSE 1										
Baseline	107	103 (96,26 %)	102	99 (97,06 %)	94	91 (96,81 %)	105	101 (96,19 %)	103	102 (99,03 %)
24 Wochen	66	62 (93,94 %)	70	67 (95,71 %)	65	63 (96,92 %)	78	77 (98,72 %)	66	63 (95,45 %)
PRIMROSE 2										
Baseline	101	101 (100 %)	98	97 (98,98 %)	97	93 (95,88 %)	103	99 (96,12 %)	102	101 (99,02 %)
24 Wochen	81	83 (102,47 %)	85	81 (95,29 %)	80	78 (97,50 %)	88	84 (95,45 %)	90	87 (96,67 %)
Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen. Quelle: (4, 9, 22)										

Stellen Sie die Ergebnisse für den Schmerz für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Anteil der Patientinnen mit einer Pain NRS Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Anteil der Patientinnen mit einer Pain NRS Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
Nach 24 Wochen (FAS)						
PRIMROSE 1	100 mg	34/62 (55 %)	22/63 (35 %)	0,44 [0,21; 0,90]	-0,20 [-0,36; -0,03]	0,63 [0,42; 0,95] p=0,0248
	100 mg + ABT	42/61 (69 %)		0,25 [0,12; 0,52]	-0,34 [-0,48; -0,16]	0,51 [0,35; 0,75] p=0,0002
	200 mg + ABT	47/66 (71 %)		0,22 [0,11; 0,47]	-0,36 [-0,51; -0,19]	0,49 [0,33; 0,71] p<0,0001
	200 mg	56/75 (75 %)		0,19 [0,09; 0,39]	-0,40 [-0,53; -0,23]	0,47 [0,33; 0,67] p<0,0001
PRIMROSE 2	100 mg	40/76 (53 %)	32/86 (37 %)	0,53 [0,28; 0,99]	-0,16 [-0,30; -0,00]	0,71 [0,50; 1,00] p=0,0484
	100 mg + ABT	52/83 (63 %)		0,36 [0,19; 0,67]	-0,25 [-0,39; -0,10]	0,60 [0,43; 0,83] p=0,0012
	200 mg + ABT	43/80 (54 %)		0,51 [0,27; 0,94]	-0,17 [-0,31; -0,02]	0,69 [0,49; 0,97] p=0,0321
	200 mg	56/82 (68 %)		0,28 [0,15; 0,52]	-0,31 [-0,44; -0,16]	0,55 [0,40; 0,75] p<0,0001

a: (Inverses) Odds Ratio und 95 %-KI basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Ein OR < 1 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.

b: Risikodifferenz und 95 %-KI (Newcombe) basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Eine RD < 0 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.

c: (Inverses) Relatives Risiko und 95 %-KI basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.

Studie	Linzagolix	Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus. Quelle: (4, 9, 22)					

Die Tabelle 4-43 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt *Anteil der Patientinnen mit einer Pain NRS Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite* der Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach Woche 24.

In der Studie PRIMROSE 1 liegt der Anteil der Patientinnen mit einer Pain-NRS-Verbesserung von mindestens 15 % nach Woche 24 im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg bei 55 % (34/62), im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT bei (69 %) 42/61, im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT bei 71 % (47/66) und im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg bei 75 % (56/75). Im Kontrollarm zeigt sich bei 35 % der Patientinnen (22/63) eine Verbesserung des Schmerzes um mindestens 15 % der Skalenspannweite. Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für das Relative Risiko ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (100 mg Linzagolix: RR = 0,63 [95 %-KI: 0,42; 0,95] p=0,0248; 100 mg Linzagolix + ABT: RR = 0,51 [95 %-KI: 0,35; 0,75] p=0,0002; 200 mg Linzagolix + ABT: RR = 0,49 [95 %-KI: 0,33; 0,71] p<0,0001; 200 mg Linzagolix: RR = 0,47 [95 %-KI: 0,33; 0,67] p<0,0001).

In der Studie PRIMROSE 2 zeigt sich nach Woche 24 im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg bei 53 % der Patientinnen (40/76), im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT bei 63 % der Patientinnen (52/83), im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT bei 54 % der Patientinnen (43/80) und im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg bei 68 % der Patientinnen (56/82) eine Verbesserung der Schmerzen um mindestens 15 % der Skalenspannweite. Im Kontrollarm zeigt sich bei 37 % der Patientinnen (32/86) eine Verbesserung der Schmerzen um mindestens 15 % der Skalenspannweite. Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für das Relative Risiko ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (100 mg Linzagolix: RR = 0,71 [95 %-KI: 0,50; 1,00] p=0,0484; 100 mg Linzagolix + ABT: RR = 0,60 [95 %-KI: 0,43; 0,83] p=0,0012; 200 mg Linzagolix + ABT: RR = 0,69 [95 %-KI: 0,49; 0,97] p=0,0321; 200 mg Linzagolix: RR = 0,55 [95 %-KI: 0,40; 0,75] p<0,0001).

Beide Studien zeigen konsistent, dass eine Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen den Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung der Schmerzen um mindestens 15 % der Skalenspannweite nach 24 Wochen signifikant erhöht.

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

Veränderung der Schmerzen im Vergleich zum AusgangswertTabelle 4-44: Ergebnisse für *Veränderung der Schmerzen im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD (SE) ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Nach 24 Wochen (FAS)									
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	91	6,5 (2,53)	62	3,8 (3,22)	-2,8 (3,43)	-1,4 (0,47)	[-2,38; -0,52]	p=0,0024
	Linzagolix 100 mg + ABT	103	6,6 (2,61)	61	3,5 (3,07)	-3,5 (3,32)	-1,9 (0,48)	[-2,80; -0,92]	p=0,0001
	Linzagolix 200 mg + ABT	99	6,4 (2,60)	66	2,8 (2,92)	-3,7 (3,49)	-2,5 (0,47)	[-3,43; -1,58]	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg	101	6,9 (2,57)	75	2,7 (3,12)	-3,9 (3,70)	-2,7 (0,46)	[-3,59; -1,79]	p<0,0001
	Kontrollarm	102	5,9 (2,71)	63	5,2 (2,57)	-0,6 (2,57)	-	-	-
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	93	5,1 (2,65)	76	3,0 (2,53)	-2,2 (2,93)	-1,2 (0,36)	[-1,88; -0,48]	p=0,0010
	Linzagolix 100 mg + ABT	101	4,8 (2,59)	83	2,6 (2,48)	-2,2 (2,85)	-1,4 (0,35)	[-2,12; -0,75]	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg + ABT	97	4,4 (2,90)	80	2,0 (2,37)	-2,1 (3,37)	-1,8 (0,35)	[-2,51; -1,12]	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg	99	5,1 (2,92)	82	2,1 (2,46)	-3,1 (3,08)	-2,1 (0,35)	[-2,83; -1,45]	p<0,0001

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

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD (SE) ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
	Kontrollarm	101	4,8 (2,83)	86	4,0 (2,97)	-0,6 (2,70)	-	-	-

a: LSMD und 95 %-KI / p-Wert basierend auf ANCOVA mit Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als Antwortvariable und Ausgangswert, Ethnie (schwarz vs. andere), Visite, Behandlung und Visite*Behandlung als erklärende Variablen.

Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: *Full Analysis Set*; KI: Konfidenzintervall; LSMD: *Least Squares Mean Difference*; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.

Quelle: (4, 9, 22)

In Tabelle 4-44 werden die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung der Schmerzen im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach Woche 24 dargestellt.

Für das FAS der Studie PRIMROSE 1 liegt der mittlere Wert für den Schmerz der Patientinnen zur Baseline zwischen 5,9 und 6,9 auf der NRS. Im Vergleich zur Baseline ergibt sich zum Analysezeitpunkt eine Reduktion des Schmerzes um 2,8 Punkte (SD = 3,43) im Studienarm Linzagolix 100 mg, um 3,5 (SD = 3,32) im Studienarm Linzagolix 100 mg + ABT, um 3,7 (SD = 3,49) im Studienarm Linzagolix 200 mg + ABT und um 3,9 (SD = 3,70) im Studienarm Linzagolix 200 mg. Im Kontrollarm zeigt sich eine Reduktion des Schmerzes um 0,6 Punkte (SD = 2,57).

Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für die Mittelwertdifferenz nach Woche 24 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (Linzagolix 100 mg: LSMD = -1,4 [95 %-KI: -2,38; -0,52] p=0,0024; Linzagolix 100 mg + ABT: LSMD = -1,9 [95 %-KI: -2,80; -0,92] p=0,0001; Linzagolix 200 mg + ABT: LSMD = -2,5 [95 %-KI: -3,43; -1,58] p=0,0001; Linzagolix 200 mg: LSMD = -2,7 [95 %-KI: -3,59; -1,79] p=0,0001).

Für das FAS der Studie PRIMROSE 2 liegt der mittlere Wert für den Schmerz zur Baseline zwischen 4,4 und 5,1 auf der NRS. Im Vergleich zur Baseline ergibt sich zu Woche 24 eine Reduktion des Schmerzes um 2,2 Punkte (SD = 2,93) im Studienarm Linzagolix 100 mg, um 2,2 (SD = 2,85) im Studienarm Linzagolix 100 mg + ABT, um 2,1 (SD = 3,37) im Studienarm Linzagolix 200 mg + ABT und um 3,1 (SD = 3,08) im Studienarm Linzagolix 200 mg. Im Kontrollarm ist der Schmerz zum Analysezeitpunkt im Vergleich zur Baseline um 0,6 Punkte (SD = 2,70) reduziert.

Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für die Mittelwertdifferenz nach Woche 24 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (Linzagolix 100 mg: LSMD = -1,2 [95 %-KI: -1,88; -0,48] p=0,0010; Linzagolix 100 mg + ABT: LSMD = -1,4 [95 %-KI: -2,12; -0,75] p<0,0001; Linzagolix 200 mg + ABT: LSMD = -1,8 [95 %-KI: -2,51; -1,12] p<0,0001; Linzagolix 200 mg: LSMD = -2,1 [95 %-KI: -2,83; -1,45] p<0,0001).

Beide Studien zeigen, dass eine Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen die Schmerzen der Patientinnen zu Woche 24 signifikant verringert.

Die Abbildung 4-14 und Abbildung 4-15 zeigen die korrespondierenden Verlaufswerte für den Endpunkt *Veränderung der Schmerzen im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach Woche 24.

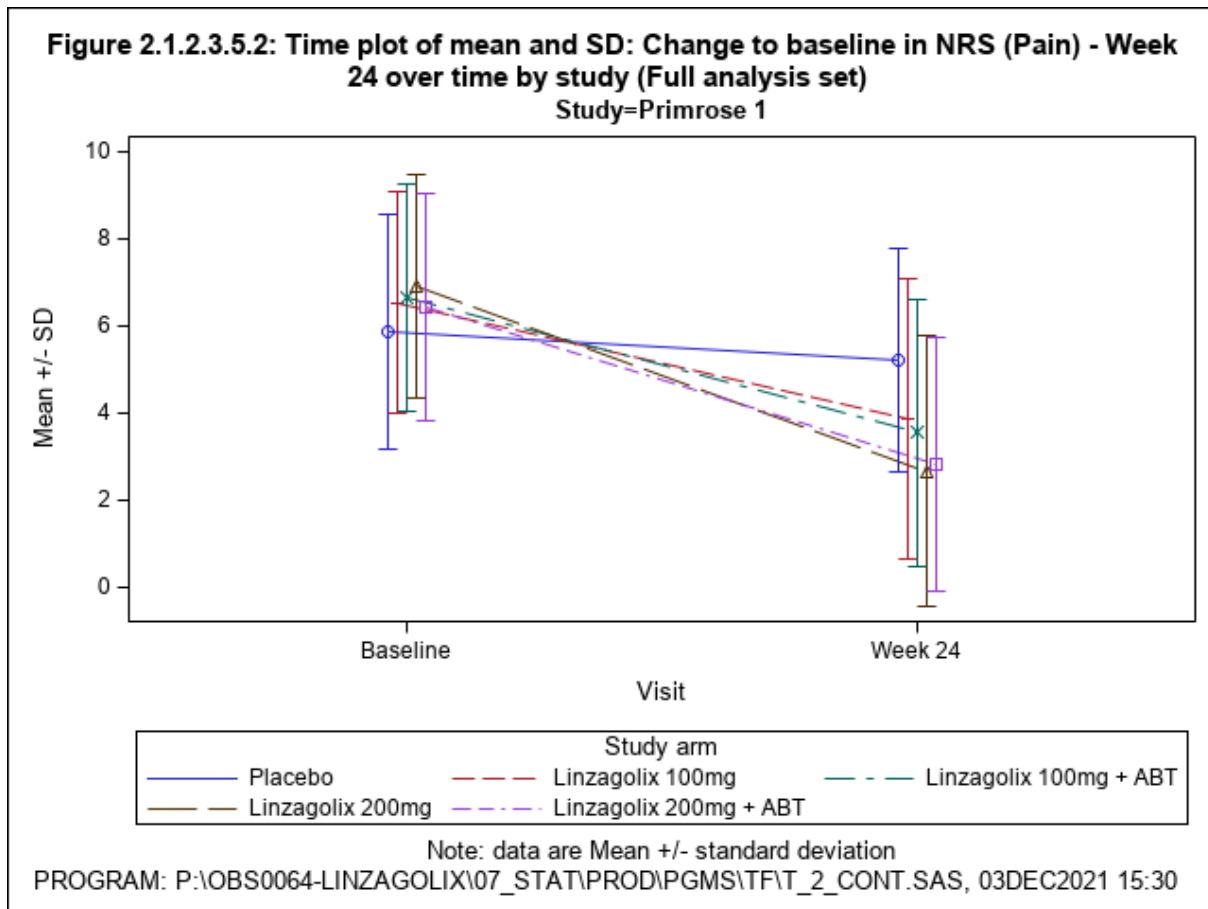


Abbildung 4-14: Verlaufswerte für Veränderung der Schmerzen im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen (FAS), Studie PRIMROSE 1

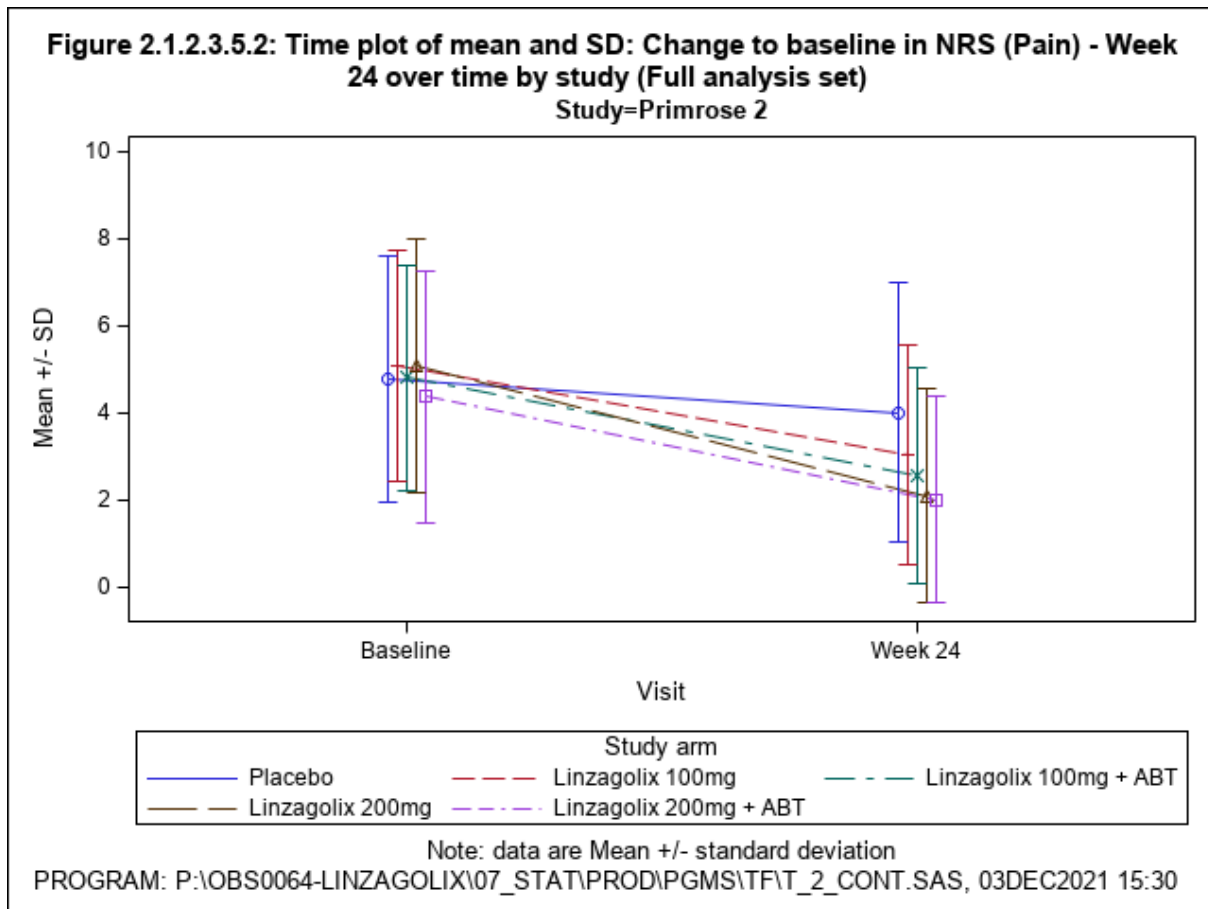


Abbildung 4-15: Verlaufswerte für Veränderung der Schmerzen im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen (FAS), Studie PRIMROSE 2

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

Eine Meta-Analyse der beiden Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 wurde insbesondere aufgrund der Unterschiede in der Studienpopulation nicht durchgeführt. Eine detaillierte Begründung wird unter Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Beide Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 werden als grundsätzlich übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen. Allerdings kommt der ausschließlich im europäischen Umfeld durchgeführten Studie PRIMROSE 2 in diesem Zusammenhang eine stärker ausgeprägte Bedeutung zu. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.5 PGI-I – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von PGI-I

Studie	Operationalisierung
PRIMROSE 1	<p>Das Instrument PGI-I wurde zur Erhebung der patientenberichteten Einschätzung der vaginalen/menstruellen Blutung im Vergleich zur Situation vor der Behandlung verwendet. Die Erhebungszeitpunkte waren Woche 12, Woche 24, Woche 36, Woche 52 und Woche 64. Dabei füllten die Patientinnen den jeweiligen Fragebogen vor Ort während der Studienvisite aus. Da die Veränderung zur Baseline erfragt wurde, wurde der Endpunkt nicht zu Studienbeginn erhoben.</p> <p>Der PGI-I-Fragebogen ist ein einfacher, direkter und leicht zu handhabender globaler Index, der häufig verwendet wird, um die Reaktion einer Erkrankung auf eine Therapie zu bewerten. Er besteht aus einer Skala, die aus einer einzigen Frage besteht, in der die Patientin gebeten wird, den Status ihrer menstruellen Blutungen im Vergleich zur Situation vor Erhalt der Studienmedikation zu beschreiben:</p> <p><i>"During the last 4 weeks, how would you describe your menstrual/vaginal bleeding compared to before you started the study drug?"</i> <i>"Wie würden Sie Ihre Menstruations-/Vaginalblutung in den letzten 4 Wochen im Vergleich zu der Zeit vor Beginn des Studienmedikaments beschreiben?"</i></p> <p>Die Veränderung der vaginalen/menstruellen Blutungen seit Beginn der Behandlung wird auf einer 7-Punkte-Skala angegeben:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>very much better</i> / sehr viel besser 2. <i>much better</i> / viel besser 3. <i>a little better</i> / ein wenig besser 4. <i>no change</i> / unverändert 5. <i>a little worse</i> / ein wenig schlechter 6. <i>much worse</i> / viel schlechter 7. <i>very much worse</i> / sehr viel schlechter <p>Eine niedrige Punktzahl weist auf eine höhere Symptomentlastung hin.</p> <p>Anteil der Patientinnen mit einem PGI-I von 1 oder 2 Punkten</p> <p>Es werden die Anzahl der Patientinnen mit einer klinisch relevanten Verbesserung im PGI-I zur Woche 24 dargestellt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Gemäß IQWiG Methodenpapier 7.0 sowie Anforderungen der vorliegenden Dossievorlage des G-BA gilt ein Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite als hinreichend sichere Abbildung einer für die Patientinnen spürbaren Veränderung. Da aufgrund der Skalengestaltung des PGI-I eine entsprechende Operationalisierung für dieses Instrument nicht möglich ist, wurden Patientinnen mit einem berichteten PGI-I von 1 oder 2 und somit einer spürbaren Verbesserung, als Patientinnen mit klinisch relevanter Verbesserung definiert. Eine entsprechende Responderanalyse wurde anteilig post hoc berechnet.</p> <p>Zum Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm wurden das jeweilige Odds Ratio, Relative Risiko und die absolute Risikodifferenz einschließlich der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle stratifiziert nach dem Randomisierungsfaktor Ethnie (schwarz/ afroamerikanisch vs. andere) berechnet. Für das Relative Risiko wurden p-Werte auf der Grundlage des Chi-Quadrat-Tests (mehr als fünf Fälle) bzw. des exakten Tests nach Fisher (weniger als fünf Fälle) angegeben.</p>

	<p>Die Analyse wird nach 24 Wochen für das FAS dargestellt. Für den Analysezeitpunkt 52 Wochen werden Ergebnisse für das Woche 52 FAS deskriptiv dargestellt.</p> <p>Ausmaß der Veränderung gemäß PGI-I</p> <p>Das Ausmaß der Veränderung gemäß PGI-I wird zur Woche 24 bzw. Woche 52 dargestellt. Sie wurde mittels LSMD mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf einer MMRM-Analyse mit Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere), Behandlung und Ausgangswert als erklärende Variablen, berechnet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p>Die Analyse wird nach 24 Wochen für das FAS dargestellt.</p>
PRIMROSE 2	<p>Die Operationalisierung der Endpunkte <i>Anteil der Patientinnen mit einem PGI-I von 1 oder 2 Punkten</i> und <i>Ausmaß der Veränderung gemäß PGI-I</i> entsprach der Operationalisierung der Studie PRIMROSE 1.</p> <p>Für den Endpunkt <i>Anteil der Patientinnen mit einem PGI-I von 1 oder 2 Punkten</i> werden zu Woche 52 für die Vergleichsintervention keine Ergebnisse dargestellt, da in der Studie PRIMROSE 2 in Woche 24 alle Patientinnen vom Kontrollarm zu Linzagolix 200 mg mit ABT wechselten.</p>
<p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; LSMD: <i>Least Squares Mean Difference</i>, mg: Milligramm; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeated Measurements</i>, PGI-I: Patient Global Impression of Improvement Scale.</p> <p>Quelle: (3-5, 8, 9, 18, 85)</p>	

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGI-I in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 handelt es sich um kontrollierte und randomisierte Phase-III-Studien, die jeweils der Evidenzstufe Ib entsprechen. Die Studien wurden im verblindeten Design durchgeführt. Der Endpunkt *PGI-I* wurde gemäß SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der ICH Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *PGI-I* wird daher in der Gesamtschau für beide Studien als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-47: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *PGI-I* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Linzagolix								Kontrollarm	
	100 mg + ABT		200 mg + ABT		100 mg		200 mg → 200 mg + ABT			
	Anzahl Fragebögen									
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
PRIMROSE 1										
24 Wochen	66	62 (93,94 %)	70	67 (95,71 %)	65	63 (96,92 %)	78	77 (98,72 %)	66	62 (93,94 %)
52 Wochen	42	39 (92,86 %)	53	44 (83,02 %)	50	47 (94,00 %)	45	43 (95,56 %)	23	21 (91,30 %)
PRIMROSE 2										
24 Wochen	81	83 (102,47 %)	85	81 (95,29 %)	80	78 (97,50 %)	88	84 (95,45 %)	90	87 (96,67 %)
52 Wochen	68	65 (95,59 %)	72	74 (102,78 %)	60	57 (95,00 %)	62	61 (98,38 %)	-	-
Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen. Quelle: (4, 5, 9, 22)										

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PGI-I für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Anteil der Patientinnen mit einem PGI-I von 1 oder 2 Punkten

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Anteil der Patientinnen mit einem PGI-I von 1 oder 2 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
Nach 24 Wochen (FAS)						
PRIMROSE 1	100 mg	32/63 (51 %)	18/62 (29 %)	0,38 [0,18; 0,80]	-0,22 [-0,38; -0,05]	0,56 [0,36; 0,89] p=0,0107
	100 mg + ABT	45/62 (73 %)		0,16 [0,07; 0,35]	-0,44 [-0,57; -0,26]	0,40 [0,26; 0,61] p<0,0001
	200 mg + ABT	51/67 (76 %)		0,14 [0,06; 0,30]	-0,47 [-0,60; -0,30]	0,38 [0,25; 0,58] p<0,0001
	200 mg	60/77 (78 %)		0,12 [0,05; 0,25]	-0,49 [-0,61; -0,33]	0,37 [0,25; 0,56] p<0,0001
PRIMROSE 2	100 mg	38/78 (49 %)	29/87 (33 %)	0,53 [0,28; 0,99]	-0,15 [-0,29; -0,00]	0,69 [0,47; 1,00] p=0,0469
	100 mg + ABT	61/83 (73 %)		0,18 [0,09; 0,35]	-0,39 [-0,52; -0,25]	0,46 [0,34; 0,64] p<0,0001
	200 mg + ABT	70/81 (86 %)		0,08 [0,04; 0,18]	-0,53 [-0,64; -0,39]	0,39 [0,28; 0,53] p<0,0001
	200 mg	63/84 (75 %)		0,16 [0,08; 0,31]	-0,42 [-0,54; -0,27]	0,44 [0,32; 0,61] p<0,0001

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
Nach 52 Wochen (Woche 52 FAS)						
PRIMROSE 1	100 mg	27/47 (57 %)	6/21 (29 %)	-	-	-
	100 mg + ABT	26/39 (67 %)				
	200 mg + ABT	36/44 (82 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	27/43 (63 %)				
PRIMROSE 2	100 mg	29/57 (51 %)	-	-	-	-
	100 mg + ABT	59/65 (91 %)				
	200 mg + ABT	66/74 (89 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	53/61 (87 %)				
<p>a: (Inverses) Odds Ratio und 95 %-KI basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Ein OR < 1 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>b: Risikodifferenz und 95 %-KI (Newcombe) basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. Andere). Eine RD < 0 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>c: (Inverses) Relatives Risiko und 95 %-KI basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. Andere). Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (4, 5, 9, 22)</p>						

In Tabelle 4-48 werden die Ergebnisse des Endpunkts *Anteil der Patientinnen mit einem PGI-I von 1 oder 2 Punkten* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach Woche 24 und für das Woche 52 FAS nach Woche 52 dargestellt.

Für das FAS der Studie PRIMROSE 1 beträgt der *Anteil der Patientinnen mit einem PGI-I von 1 oder 2 Punkten* nach Woche 24 im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg 51 % (32/63), im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT 73 % (45/62), im Behandlungsarm Linzagolix

200 mg + ABT bei 76 % (51/67) und im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg 78 % (60/77). Im Kontrollarm beträgt der *Anteil der Patientinnen mit einem PGI-I von 1 oder 2 Punkten* 29 % (18/62). Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für das Relative Risiko ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen (100 mg Linzagolix: RR = 0,56 [95 %-KI: 0,36; 0,89] p=0,0107; 100 mg Linzagolix + ABT: RR = 0,40 [95 %-KI: 0,26; 0,61] p<0,0001; 200 mg Linzagolix + ABT: RR = 0,38 [95 %-KI: 0,25; 0,58] p<0,0001; 200 mg Linzagolix: RR = 0,37 [95 %-KI: 0,25; 0,56] p<0,0001).

In der Studie PRIMROSE 2 beträgt der *Anteil der Patientinnen mit einem PGI-I von 1 oder 2 Punkten* nach Woche 24 im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg 49 % (38/78), im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT 73 % (61/83), im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT 86 % (70/81), im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg 75 % (63/84) und im Kontrollarm 33 % (29/87). Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für das Relative Risiko ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen (100 mg Linzagolix: RR = 0,69 [95 %-KI: 0,47; 1,00] p=0,0469; 100 mg Linzagolix + ABT: RR = 0,46 [95 %-KI: 0,34; 0,64] p<0,0001; 200 mg Linzagolix + ABT: RR = 0,39 [95 %-KI: 0,28; 0,53] p<0,0001; 200 mg Linzagolix: RR = 0,44 [95 %-KI: 0,32; 0,61] p<0,0001).

Beide Studien zeigen konsistent, dass eine Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen den *Anteil der Patientinnen mit einem PGI-I von 1 oder 2 Punkten* nach 24 Wochen signifikant erhöht.

In beiden Studien bleibt der *Anteil der Patientinnen mit einem PGI-I von 1 oder 2 Punkten* bei Behandlung mit Linzagolix unabhängig von der gewählten Dosierung zwischen Woche 24 und Woche 52 konstant hoch.

Ausmaß der Veränderung gemäß PGI-ITabelle 4-49: Ergebnisse für *Ausmaß der Veränderung gemäß PGI-I* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienarm	Analysezeitpunkt		Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	LSMD (SE) ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	63	1,6 (1,46)	-0,7 (0,25)	[-1,14; -0,17]	p=0,0089
	Linzagolix 100 mg + ABT	62	1,2 (1,73)	-0,9 (0,25)	[-1,40; -0,42]	p=0,0003
	Linzagolix 200 mg + ABT	67	0,8 (1,32)	-1,4 (0,25)	[-1,87; -0,91]	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg	77	0,8 (1,26)	-1,6 (0,24)	[-2,03; -1,09]	p<0,0001
	Kontrollarm	62	2,4 (1,58)	-	-	-
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	78	1,6 (1,34)	-0,4 (0,20)	[-0,81; -0,02]	p=0,0395
	Linzagolix 100 mg + ABT	83	1,0 (1,35)	-1,1 (0,20)	[-1,47; -0,69]	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg + ABT	81	0,6 (0,94)	-1,4 (0,20)	[-1,81; -1,02]	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg	84	0,9 (1,34)	-1,2 (0,20)	[-1,57; -0,79]	p<0,0001
	Kontrollarm	87	2,1 (1,26)	-	-	-

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

Studie	Studienarm	Analysezeitpunkt		Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	LSMD (SE) ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
<p>a: LSMD und 95 %-KI/p-Wert basierend auf ANCOVA mit Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als Antwortvariable und Ausgangswert, Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere), Visite, Behandlung und Visite*Behandlung als erklärende Variablen.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; LSMD: <i>Least Squares Mean Difference</i>; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (4, 9, 22)</p>						

In Tabelle 4-49 werden die Ergebnisse des Endpunkts *Ausmaß der Veränderung gemäß PGI-I* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach Woche 24 dargestellt.

Für das FAS der Studie PRIMROSE 1 schätzen die Patientinnen der Behandlungsarme ihren menstruellen Blutverlust im Mittel als *viel besser* bis *sehr viel besser* (0,8 – 1,6) ein. Im Kontrollarm bewerten die Patientinnen ihren menstruellen Blutverlust im Mittel als *ein bisschen besser* bis *viel besser* (2,4). Das Ausmaß der Veränderung gemäß PGI-I beträgt für den Behandlungsarm Linzagolix 100 mg: LSMD = -0,7 [95 %-KI: -1,14; -0,17], für den Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT: LSMD = -0,9 [95 %-KI: -1,40; -0,42], für den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT: LSMD = -1,4 [95 %-KI: -1,87; -0,91] und für den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg: LSMD = -1,6 [95 %-KI: -2,03; -1,09]. Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen (Linzagolix 100 mg p=0,0089; Linzagolix 100 mg + ABT p=0,0003; Linzagolix 200 mg + ABT p<0,0001; Linzagolix 200 mg p<0,0001).

Im FAS der Studie PRIMROSE 2 bewerten die Patientinnen der Behandlungsarme ihren menstruellen Blutverlust im Mittel als *viel besser* bis *sehr viel besser* (0,6 - 1,6). Im Kontrollarm liegt die Bewertung im Mittel bei *viel besser* (2,1). Der Vergleich zur Kontrollgruppe zeigt für den Behandlungsarm Linzagolix 100 mg eine LSMD = -0,4 [95 %-KI: -0,81; -0,02], für den Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT eine LSMD = -1,1 [95 %-KI: -1,47; -0,69], für den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT eine LSMD = -1,4 [95 %-KI: -1,81; -1,02] und für den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg eine LSMD = -1,2 [95 %-KI: -1,57; -0,79]. Es ergibt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen (Linzagolix 100 mg p=0,0395; Linzagolix 100 mg + ABT p<0,0001; Linzagolix 200 mg + ABT p<0,0001; Linzagolix 200 mg p<0,0001).

Beide Studien zeigen konsistent, dass die Patientinnen beider Studien nach 24 Wochen die Verbesserung ihres menstruellen Blutverlusts durch Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen signifikant besser einschätzen als im Kontrollarm.

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

Eine Meta-Analyse der beiden Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 wurde insbesondere aufgrund der Unterschiede in der Studienpopulation nicht durchgeführt. Eine detaillierte Begründung wird unter Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Beide Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 werden als grundsätzlich übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen. Allerdings kommt der ausschließlich im europäischen Umfeld durchgeführten Studie PRIMROSE 2 in diesem Zusammenhang eine stärker ausgeprägte Bedeutung zu. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.6 UFS-QoL Symptom Severity Score – RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von *UFS-QoL Symptom Severity Score*

Studie	Operationalisierung
PRIMROSE 1	<p>Zur Erhebung der mit Uterusmyomen assoziierten Symptome wurde der <i>Symptom Severity Score</i> innerhalb des <i>Uterine Fibroid Symptoms Quality of Life (UFS-QoL)</i> Fragebogens erfasst. Die Erhebungszeitpunkte waren Tag 1, Woche 12, Woche 24, Woche 36, Woche 52 und Woche 64. Dabei füllten die Patientinnen den jeweiligen Fragebogen vor Ort während der Studienvisite aus.</p> <p>Der <i>Symptom Severity Score</i> ergibt sich aus den Ergebnissen einzelner Fragen. Die Patientinnen beantworteten acht Fragen auf einer 5-stelligen Skala, sodass ein numerischer Wert von 1-5 zugeordnet werden konnte. Die Stufen lauteten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>not at all</i> überhaupt nicht 2. <i>a little bit</i> ein wenig 3. <i>somewhat</i> mäßig 4. <i>a great deal</i> ziemlich 5. <i>a very great deal</i> sehr <p>”Für folgende Symptomkategorien gaben die Patientinnen eine Einschätzung ab: <i>During the previous 3 months, how distressed were you by... </i> Wie sehr hat Ihnen in den letzten drei Monaten folgendes zu Schaffen gemacht...</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Heavy bleeding during your menstrual period?</i> Starke Blutungen während Ihrer Periode? 2. <i>Passing blood clots during your menstrual period?</i> Abgang von Blutgerinnseln während der Periode? 3. <i>Fluctuation in the duration of your menstrual period compared to your previous cycle?</i> Schwankungen in der Dauer der Regelblutung im Vergleich zu Ihrem vorherigen Zyklus? 4. <i>Fluctuation in the length of your monthly cycle compared to your previous cycles?</i> Schwankungen in der Länge Ihres Monatszyklus im Vergleich zu Ihren früheren Zyklen? 5. <i>Feeling tightness or pressure in your pelvic area?</i> Spannungs- oder Druckgefühl in der Beckengegend? 6. <i>Frequent urination during the daytime hours?</i> Häufiger Harndrang während des Tages? 7. <i>Frequent nighttime urination?</i> Häufiger nächtlicher Harndrang? 8. <i>Feeling fatigued?</i> Erschöpfungserscheinungen? <p>Insgesamt konnte in Summe ein Maximalwert von 40 und ein Minimalwert von 8 in den Rohwerten erreicht werden.</p> <p>Die Rohwerte wurden anhand folgender Formel in Transformed Scores umgewandelt und zum Symptom Severity Score addiert. Eine höhere Punktzahl weist auf eine schwerere Symptomatik hin.</p> $\text{Transformed Score} = \frac{\text{Ermittelte Punktzahl} - \text{niedrigste mögliche Punktzahl}}{\text{Mögliche Spannweite der zu erreichenden Punktzahl}} * 100$

<p>Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung im UFS-QoL Symptom Severity Score um mindestens 15 % der Skalenspannweite</p> <p>Es wird die Anzahl der Patientinnen mit einer klinisch relevanten Verbesserung im UFS-QoL <i>Symptom Severity Score</i> im Vergleich der Baseline (Tag 1) zur Woche 24 dargestellt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Gemäß IQWiG Methodenpapier 7.0 sowie Anforderungen der vorliegenden Dossievorlage des G-BA wurde ein Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite als hinreichend sichere Abbildung einer für die Patientinnen spürbaren Veränderung definiert. Eine entsprechende Responderanalyse wurde post hoc berechnet.</p> <p>Zum Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm wurden das jeweilige Odds Ratio, Relative Risiko und die absolute Risikodifferenz einschließlich der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle stratifiziert nach dem Randomisierungsfaktor Ethnie (schwarz/ afroamerikanisch vs. andere) berechnet. Für das Relative Risiko wurden p-Werte auf der Grundlage des Chi-Quadrat-Tests (mehr als fünf Fälle) bzw. des exakten Fisher-Tests (weniger als fünf Fälle) angegeben.</p> <p>Die Analyse wird nach 24 Wochen für das FAS dargestellt.</p>	
<p>Veränderung im UFS-QoL Symptom Severity Score im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Veränderung im UFS-QoL <i>Symptom Severity Score</i> wird als Vergleich der Baseline (Tag 1) zur Woche 24 dargestellt. Sie wurde mittels <i>LSMD</i> mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf einer MMRM-Analyse mit Ethnie (schwarz/ afroamerikanisch vs. andere), Behandlung und Ausgangswert als erklärende Variablen, berechnet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p>Die Analyse wird nach 24 Wochen für das FAS dargestellt.</p>	
PRIMROSE 2	Die Operationalisierung der Endpunkte <i>Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung im UFS-QoL Symptom Severity Score um mindestens 15 % der Skalenspannweite</i> und <i>Veränderung im UFS-QoL Symptom Severity Score im Vergleich zum Ausgangswert</i> entsprach der Operationalisierung der Studie PRIMROSE 1.
<p>Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LSMD: <i>Least Squares Mean Difference</i>; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeated Measurements</i>; UFS-QoL: Uterine Fibroid Symptoms-Quality of Life.</p> <p>Quelle: (3, 4, 8, 9, 18, 85)</p>	

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *UFS-QoL Symptom Severity Score* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 handelt es sich um kontrollierte und randomisierte Phase-III-Studien, die jeweils der Evidenzstufe Ib entsprechen. Die Studien wurden im verblindeten Design durchgeführt. Der Endpunkt *UFS-QoL Symptom Severity Score* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet, welches alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigt. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der ICH Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *UFS-QoL Symptom Severity Score* wird daher in der Gesamtschau für beide Studien als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-52: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *UFS-QoL* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Linzagolix								Kontrollarm	
	100 mg + ABT		200 mg + ABT		100 mg		200 mg			
	Anzahl Fragebögen									
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
PRIMROSE 1										
Baseline	107	103 (96,26 %)	102	99 (97,06 %)	94	91 (96,81 %)	105	101 (96,19 %)	103	102 (99,03 %)
24 Wochen	66	62 (93,94 %)	70	68 (97,14 %)	65	63 (96,92 %)	78	77 (98,72 %)	66	63 (95,45 %)
PRIMROSE 2										
Baseline	101	101 (100 %)	98	97 (98,98 %)	97	93 (95,88 %)	103	99 (96,12 %)	102	101 (99,02 %)
24 Wochen	81	83 (102,47 %)	85	81 (95,29 %)	80	78 (97,50 %)	88	84 (95,45 %)	90	87 (96,67 %)
Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen. Quelle: (4, 9, 22)										

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UFS-QoL Symptom Severity Score für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung im UFS-QoL Symptom Severity Score um mindestens 15 % der Skalenspannweite

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung im UFS-QoL Symptom Severity Score um mindestens 15 % der Skalenspannweite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)		OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
Nach 24 Wochen (FAS)						
PRIMROSE 1	100 mg	44/62 (71 %)	21/63 (33 %)	0,21 [0,10; 0,44]	-0,38 [-0,52; -0,20]	0,47 [0,32; 0,69] p<0,0001
	100 mg + ABT	50/61 (82 %)		0,11 [0,05; 0,26]	-0,48 [-0,61; -0,32]	0,41 [0,28; 0,59] p<0,0001
	200 mg + ABT	55/67 (82 %)		0,11 [0,05; 0,24]	-0,49 [-0,62; -0,33]	0,40 [0,28; 0,58] p<0,0001
	200 mg	61/75 (81 %)		0,11 [0,05; 0,25]	-0,48 [-0,61; -0,32]	0,41 [0,28; 0,59] p<0,0001
PRIMROSE 2	100 mg	44/76 (58 %)	34/86 (40 %)	0,47 [0,25; 0,88]	-0,19 [-0,33; -0,03]	0,68 [0,49; 0,94] p=0,0186
	100 mg + ABT	59/83 (71 %)		0,27 [0,14; 0,51]	-0,32 [-0,45; -0,17]	0,56 [0,41; 0,75] p<0,0001
	200 mg + ABT	66/80 (83 %)		0,14 [0,07; 0,28]	-0,43 [-0,55; -0,29]	0,48 [0,36; 0,63] p<0,0001
	200 mg	60/82 (73 %)		0,24 [0,13; 0,46]	-0,34 [-0,46; -0,19]	0,54 [0,40; 0,73] p<0,0001
<p>a:(Inverses) Odds Ratio und 95 %-KI basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Ein OR < 1 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>b:(Inverse) Risikodifferenz und 95 %-KI (Newcombe) basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Eine RD < 0 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.</p>						

Studie	Linzagolix	Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
<p>c:(Inverses) Relatives Risiko und 95 %-KI basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (4, 9, 22)</p>					

In Tabelle 4-53 werden die Ergebnisse des Endpunkts *Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung im UFS-QoL Symptom Severity Score um mindestens 15 % der Skalenspannweite* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach Woche 24 dargestellt.

In der Studie PRIMROSE 1 zeigt sich eine *Verbesserung um mindestens 15 % der UFS-QoL Symptom Severity Score Skalenspannweite* nach Woche 24 im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg bei 71 % der Patientinnen (44/62), im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT bei 82 % der Patientinnen (50/61), im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT bei 82 % der Patientinnen (55/67) und im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg bei 81 % der Patientinnen (61/75). Im Kontrollarm zeigt sich bei 33 % der Patientinnen (21/63) eine entsprechende Verbesserung. Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (100 mg Linzagolix: RR = 0,47 [95 %-KI: 0,32; 0,69] p<0,0001; 100 mg Linzagolix + ABT: RR = 0,41 [95 %-KI: 0,28; 0,59] p<0,0001; 200 mg Linzagolix + ABT: RR = 0,40 [95 %-KI: 0,28; 0,58] p<0,0001; 200 mg Linzagolix: RR = 0,41 [95 %-KI: 0,28; 0,59] p<0,0001).

In der Studie PRIMROSE 2 zeigt sich eine *Verbesserung um mindestens 15 % der UFS-QoL Symptom Severity Score Skalenspannweite* nach Woche 24 im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg bei 58 % der Patientinnen (44/76), im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT bei 71 % der Patientinnen (59/83), im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT bei 83 % der Patientinnen (66/80), im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg bei 73 % der Patientinnen (60/82) und im Kontrollarm bei 40 % der Patientinnen (34/86). Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (100 mg Linzagolix: RR = 0,68 [95 %-KI: 0,49; 0,94] p=0,0186; 100 mg Linzagolix + ABT: RR = 0,56 [95 %-KI: 0,41; 0,75] p<0,0001; 200 mg Linzagolix + ABT: RR = 0,48 [95 %-KI: 0,36; 0,63] p<0,0001; 200 mg Linzagolix: RR = 0,54 [95 %-KI: 0,40; 0,73] p<0,0001).

Beide Studien zeigen konsistent, dass eine Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen den Anteil der Patientinnen mit einer *Verbesserung im UFS-QoL Symptom Severity Score um mindestens 15 % der Skalenspannweite* nach 24 Wochen signifikant erhöht.

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

Veränderung im UFS-QoL Symptom Severity Score im Vergleich zum AusgangswertTabelle 4-54: Ergebnisse für *Veränderung im UFS-QoL Symptom Severity Score im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD (SE) ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Nach 24 Wochen (FAS)									
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	91	63,7 (20,36)	62	37,2 (22,82)	-24,2 (22,40)	-11,3 (3,72)	[-18,65; -4,00]	p=0,0025
	Linzagolix 100 mg + ABT	103	68,3 (18,00)	61	28,3 (17,39)	-38,1 (24,01)	-19,8 (3,75)	[-27,20; -12,45]	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg + ABT	99	61,0 (20,04)	67	28,4 (22,10)	-31,8 (26,31)	-19,2 (3,66)	[-26,36; -11,97]	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg	101	65,1 (18,20)	75	26,2 (22,19)	-38,3 (26,41)	-23,7 (3,59)	[-30,76; -16,63]	p<0,0001
	Kontrollarm	102	58,1 (19,01)	63	47,7 (19,79)	-9,3 (25,35)	-	-	-
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	93	52,5 (17,67)	76	33,1 (19,45)	-19,0 (22,06)	-8,2 (2,65)	[-13,43; -3,00]	p=0,0021
	Linzagolix 100 mg + ABT	101	50,9 (18,16)	83	26,8 (20,61)	-23,6 (17,04)	-14,1 (2,60)	[-19,22; -8,98]	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg + ABT	97	50,7 (17,73)	80	17,9 (13,61)	-31,8 (17,83)	-22,7 (2,63)	[-27,87; -17,54]	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg	99	53,5 (18,65)	82	21,8 (19,51)	-32,1 (21,05)	-20,4 (2,61)	[-25,51; -15,26]	p<0,0001

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

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD (SE) ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
	Kontrollarm	101	53,0 (18,90)	86	42,4 (21,11)	-11,0 (18,74)	-	-	-

a: LSMD und 95 %-KI/p-Wert basierend auf ANCOVA mit Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als Antwortvariable und Ausgangswert, Ethnie (schwarz(afroamerikanisch vs. andere), Visite, Behandlung und Visite*Behandlung als erklärende Variablen.

Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: *Full Analysis Set*; KI: Konfidenzintervall; LSMD: *Least Squares Mean Difference*; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.

Quelle: (4, 9, 22)

In Tabelle 4-54 werden die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung im UFS-QoL Symptom Severity Score im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach Woche 24 dargestellt.

Für das FAS der Studie PRIMROSE 1 liegt der *UFS-QoL Symptom Severity Score* zur Baseline zwischen 58,1 und 68,3. Im Vergleich zur Baseline ergibt sich zu Woche 24 eine Veränderung um -24,2 Punkte (SD = 22,40) im Studienarm Linzagolix 100 mg, um -38,1 (SD = 24,01) im Studienarm Linzagolix 100 mg + ABT, um -31,8 (SD = 26,31) im Studienarm Linzagolix 200 mg + ABT, um -38,3 (SD = 26,41) im Studienarm Linzagolix 200 mg und im Kontrollarm um -9,3 (SD = 25,35).

Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für die Mittelwertdifferenz nach Woche 24 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (Linzagolix 100 mg: LSMD = -11,3 [95 %-KI: -18,65; -4,00] $p=0,0025$; Linzagolix 100 mg + ABT: LSMD = -19,8 [95 %-KI: -27,20; -12,45] $p<0,0001$; Linzagolix 200 mg + ABT: LSMD = -19,2 [95 %-KI: -26,36; -11,97] $p<0,0001$; Linzagolix 200 mg: LSMD = -23,7 [95 %-KI: -30,76; -16,63] $p<0,0001$).

Für das FAS der Studie PRIMROSE 2 liegt der *UFS-QoL Symptom Severity Score* zur Baseline zwischen 50,7 und 53,5. Im Vergleich zur Baseline ergibt sich zu Woche 24 eine Reduktion um 19,0 Punkte (SD = 22,06) im Studienarm Linzagolix 100 mg, um 23,6 (SD = 17,04) im Studienarm Linzagolix 100 mg + ABT, um 31,8 (SD = 17,83) im Studienarm Linzagolix 200 mg + ABT und um 32,1 (SD = 21,05) im Studienarm Linzagolix 200 mg. Im Kontrollarm beträgt die Veränderung im *UFS-QoL Symptom Severity Score* im Vergleich zur Baseline -11,0 Punkte (SD = 18,74).

Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für die Mittelwertdifferenz nach Woche 24 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (Linzagolix 100 mg: LSMD = -8,2 [95 %-KI: -13,43; -3,00] $p=0,0021$; Linzagolix 100 mg + ABT: LSMD = -14,1 [95 %-KI: -19,22; -8,98] $p<0,0001$; Linzagolix 200 mg + ABT: LSMD = -22,7 [95 %-KI: -27,87; -17,54] $p<0,0001$; Linzagolix 200 mg: LSMD = -20,4 [95 %-KI: -25,51; -15,26] $p<0,0001$).

Beide Studien zeigen konsistent, dass die durch die Patientinnen wahrgenommene Symptomschwere, dokumentiert im *UFS-QoL Symptom Severity Score*, durch eine Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen nach Woche 24 signifikant reduziert wird.

Die Abbildung 4-16 und Abbildung 4-17 zeigen die korrespondierenden Verlaufswerte für den Endpunkt *Veränderung im UFS-QoL Symptom Severity Score im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach Woche 24.

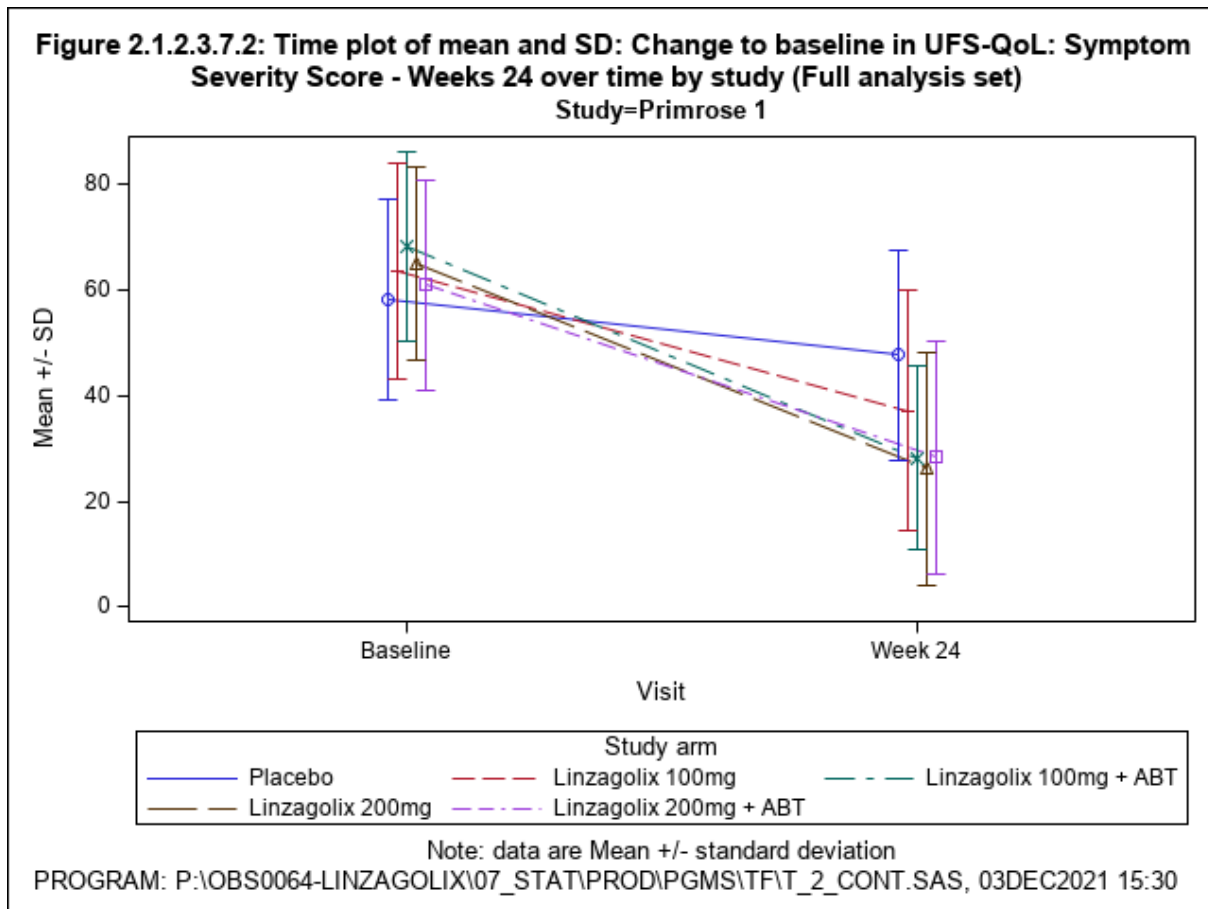


Abbildung 4-16: Verlaufswerte für Veränderung im UFS-QoL Symptom Severity Score im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen (FAS), Studie PRIMROSE 1

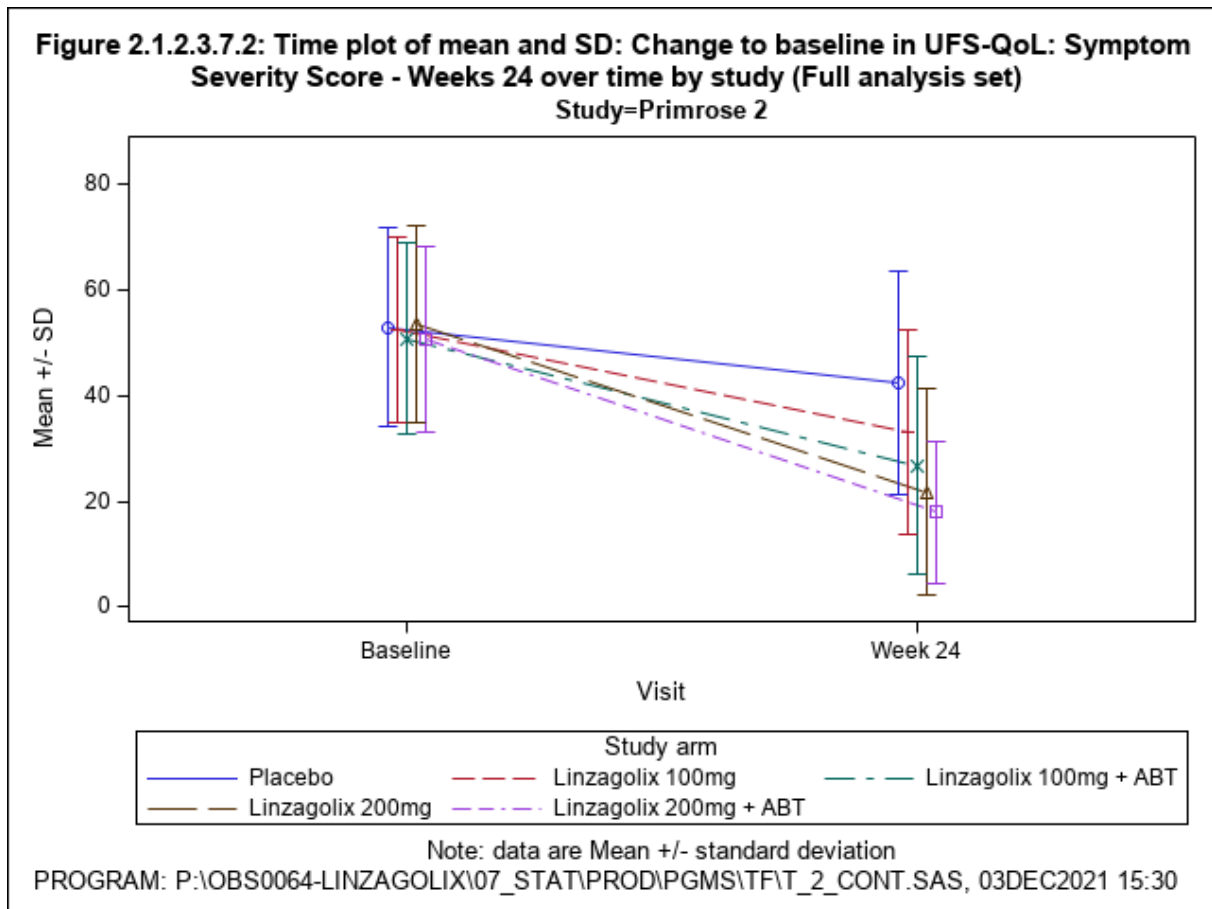


Abbildung 4-17: Verlaufswerte für Veränderung im UFS-QoL Symptom Severity Score im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen (FAS), Studie PRIMROSE 2

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

Eine Meta-Analyse der beiden Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 wurde insbesondere aufgrund der Unterschiede in der Studienpopulation nicht durchgeführt. Eine detaillierte Begründung wird unter Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Beide Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 werden als grundsätzlich übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen. Allerdings kommt der ausschließlich im europäischen Umfeld durchgeführten Studie PRIMROSE 2 in diesem Zusammenhang eine stärker ausgeprägte Bedeutung zu. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.7 EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
PRIMROSE 1	<p>Der EQ-5D ist ein etabliertes, standartisiertes, generisches sowie krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustands. Er besteht aus zwei Teilen, einem deskriptiven System mit fünf Dimensionen (EQ-5D-5L) und einer vertikalen, visuellen Analogskala (EQ-5D VAS). In diesem Dossier werden die Ergebnisse der Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustand über die VAS des EQ-5D-Fragebogens berichtet. Die EQ-5D VAS umfasst 20 cm mit einer Spanne von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). Hohe EQ-5D-VAS Werte weisen demnach auf eine bessere Lebensqualität hin.</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte waren Tag 1, Woche 12, Woche 24, Woche 36, Woche 52 und Woche 64. Dabei füllten die Patientinnen den jeweiligen Fragebogen vor Ort während der Studiensite aus.</p> <p>Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung in der EQ-5D VAS um mindestens 15 % der Skalenspannweite</p> <p>Es werden die Anzahl der Patientinnen mit einer klinisch relevanten Verbesserung in der EQ-5D VAS im Vergleich der Baseline (Tag 1) zur Woche 24 dargestellt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Gemäß IQWiG Methodenpapier 7.0 sowie Anforderungen der vorliegenden Dossiervorlage des G-BA wurde ein Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite als hinreichend sichere Abbildung einer für die Patientinnen spürbaren Veränderung definiert. Eine entsprechende Responderanalyse wurde post hoc berechnet.</p> <p>Zum Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm wurden das jeweilige Odds Ratio, Relative Risiko und die absolute Risikodifferenz einschließlich der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle stratifiziert nach dem Randomisierungsfaktor Ethnie (schwarz/ afroamerikanisch vs. andere) berechnet. Für das Relative Risiko wurden p-Werte auf der Grundlage des Chi-Quadrat-Tests (mehr als fünf Fälle) bzw. des exakten Fisher-Tests (weniger als fünf Fälle) angegeben.</p> <p>Die Analyse wird nach 24 Wochen für das FAS dargestellt.</p> <p>Veränderung in der EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Veränderung in der EQ-5D VAS wird als Vergleich der Baseline (Tag 1) zur Woche 24 dargestellt. Sie wurde mittels LSMD mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf einer MMRM-Analyse mit Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere), Behandlung und Ausgangswert als erklärende Variablen, berechnet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p>Die Analyse wird nach 24 Wochen für das FAS dargestellt.</p>
PRIMROSE 2	<p>Die Operationalisierung der Endpunkte <i>Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung in der EQ-5D VAS um mindestens 15 % der Skalenspannweite</i> und <i>Veränderung in der EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert</i> entsprach der Operationalisierung der Studie PRIMROSE 1.</p>
<p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; cm: Zentimeter; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; G-BA: Gemeinsamer Bundesuasschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; LSMD: <i>Least Squares Mean Difference</i>; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeated Measurements</i>; VAS: visuelle Analogskala. Quelle: (3, 4, 8, 9, 18, 85)</p>	

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *EQ-5D VAS* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 handelt es sich um kontrollierte und randomisierte Phase-III-Studien, die jeweils der Evidenzstufe Ib entsprechen. Die Studien wurden im verblindeten Design durchgeführt. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet, welches alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigt. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der ICH Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *EQ-5D VAS* wird daher in der Gesamtschau für beide Studien als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Linzagolix								Kontrollarm	
	100 mg + ABT		200 mg + ABT		100 mg		200 mg			
	Anzahl Fragebögen									
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
PRIMROSE 1										
Baseline	107	103 (96,26 %)	102	99 (97,06 %)	94	91 (96,81 %)	105	101 (96,19 %)	103	102 (99,03 %)
24 Wochen	66	62 (93,94 %)	70	67 (95,71 %)	65	63 (96,92 %)	78	77 (98,72 %)	66	63 (95,45 %)
PRIMROSE 2										
Baseline	101	101 (100 %)	98	97 (98,98 %)	97	93 (95,88 %)	103	99 (96,12 %)	102	101 (99,02 %)
24 Wochen	81	83 (102,47 %)	85	81 (95,29 %)	80	78 (97,50 %)	88	84 (95,45 %)	90	87 (96,67 %)
Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen. Quelle: (4, 9, 22)										

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung im EQ-5D VAS um mindestens 15 % der Skalenspannweite

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung EQ-5D VAS um mindestens 15 % der Skalenspannweite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
Nach 24 Wochen (FAS)						
PRIMROSE 1	100 mg	18/62 (29 %)	8/63 (13 %)	0,36 [0,14; 0,92]	-0,16 [-0,29; -0,01]	0,45 [0,21; 0,96] p=0,0311
	100 mg + ABT	12/61 (20 %)		0,57 [0,21; 1,52]	-0,07 [-0,21; 0,06]	0,63 [0,28; 1,42] p=0,2631
	200 mg + ABT	16/66 (24 %)		0,46 [0,18; 1,17]	-0,11 [-0,24; 0,02]	0,53 [0,25; 1,15] p=0,1007
	200 mg	20/75 (27 %)		0,39 [0,16; 0,98]	-0,14 [-0,27; -0,00]	0,48 [0,23; 1,00] p=0,0418
PRIMROSE 2	100 mg	24/76 (32 %)	20/86 (23 %)	0,66 [0,33; 1,32]	-0,08 [-0,22; 0,05]	0,74 [0,44; 1,22] p=0,2371
	100 mg + ABT	18/83 (22 %)		1,10 [0,53; 2,28]	0,02 [-0,11; 0,14]	1,08 [0,61; 1,90] p=0,7915
	200 mg + ABT	26/80 (33 %)		0,63 [0,32; 1,26]	-0,09 [-0,22; 0,04]	0,72 [0,44; 1,18] p=0,1911
	200 mg	30/82 (37 %)		0,53 [0,27; 1,03]	-0,13 [-0,27; 0,01]	0,64 [0,39; 1,03] p=0,0614

a: (Inverses) Odds Ratio und 95 %-KI basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Ein OR < 1 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.

b: Risikodifferenz und 95 %-KI (Newcombe) basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Eine RD < 0 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.

c: (Inverses) Relatives Risiko und 95 %-KI basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.

Studie	Linzagolix	Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus. Quelle: (4, 9, 22)					

In Tabelle 4-58 werden die Ergebnisse des Endpunkts *Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung EQ-5D VAS um mindestens 15 % der Skalenspannweite* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach Woche 24 dargestellt.

In der Studie PRIMROSE 1 zeigt sich für das FAS im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg bei 29 % der Patientinnen (18/62), im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT bei 20 % der Patientinnen (12/61), im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT bei 24 % der Patientinnen (16/66) und im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg bei 27 % der Patientinnen (20/75) eine Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite. Im Kontrollarm zeigt sich bei 13 % der Patientinnen (8/63) eine Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite. Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für das Relative Risiko ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix in der Dosierung 100 mg (RR = 0,45 [95 %-KI: 0,21; 0,96] p=0,0311), sowie in der Dosierung 200 mg (RR = 0,48 [95 %-KI: 0,23; 1,00] p=0,0418).

In der Studie PRIMROSE 2 zeigt sich eine Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite nach Woche 24 im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg bei 32 % der Patientinnen (24/76), im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT bei 22 % der Patientinnen (18/83), im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT bei 33 % der Patientinnen (26/80) und im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg bei 37 % der Patientinnen (30/82). Im Kontrollarm zeigt sich eine entsprechende Verbesserung bei 23 % der Patientinnen (20/86). Die beobachteten Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

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

Veränderung im EQ-5D VAS im Vergleich zum AusgangswertTabelle 4-59: Ergebnisse für *Veränderung im EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD (SE) ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Nach 24 Wochen (FAS)									
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	91	74,2 (19,39)	62	80,5 (14,16)	6,7 (17,27)	1,3 (2,69)	[-3,95; 6,63]	p=0,6195
	Linzagolix 100 mg + ABT	103	76,8 (19,17)	61	78,5 (18,82)	-0,2 (25,50)	-3,1 (2,69)	[-8,38; 2,22]	p=0,2532
	Linzagolix 200 mg + ABT	99	78,0 (17,07)	66	81,5 (16,82)	3,5 (18,04)	0,5 (2,65)	[-4,68; 5,74]	p=0,8411
	Linzagolix 200 mg	101	72,7 (21,20)	75	82,2 (16,92)	5,1 (19,72)	1,7 (2,57)	[-3,40; 6,73]	p=0,5177
	Kontrollarm	102	77,8 (17,97)	63	81,0 (15,42)	2,8 (14,07)	-	-	-
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	93	68,7 (20,04)	76	77,7 (16,35)	8,7 (19,78)	4,7 (2,49)	[-0,16; 9,64]	p=0,0578
	Linzagolix 100 mg + ABT	101	70,6 (19,90)	83	75,1 (18,71)	4,5 (22,10)	2,1 (2,44)	[-2,72; 6,88]	p=0,3955
	Linzagolix 200 mg + ABT	97	70,2 (20,17)	80	79,2 (16,70)	7,4 (20,10)	5,1 (2,46)	[0,23; 9,91]	p=0,0400
	Linzagolix 200 mg	99	64,8 (20,04)	82	73,1 (20,08)	10,6 (23,66)	2,5 (2,46)	[-2,35; 7,33]	p=0,3128

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

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD (SE) ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
	Kontrollarm	101	70,3 (20,52)	86	73,5 (18,65)	1,7 (22,30)	-	-	-

a: LSMD und 95 %-KI/p-Wert basierend auf ANCOVA mit Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als Antwortvariable und Ausgangswert, Ethnie (schwarz vs. andere), Visite, Behandlung und Visite*Behandlung als erklärende Variablen.

Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: *Full Analysis Set*; KI: Konfidenzintervall; LSMD: *Least Squares Mean Difference*; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.

Quelle: (4, 9, 22)

In Tabelle 4-59 werden die Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach Woche 24 dargestellt.

Für das FAS der Studie PRIMROSE 1 liegt der Gesamtscore des EQ-5D VAS zur Baseline zwischen 72,7 und 78,0 Punkten. Die Änderung im Vergleich zur Baseline beträgt im Studienarm Linzagolix 100 mg 6,7 Punkte (SD = 17,27), im Studienarm Linzagolix 100 mg + ABT -0,2 Punkte (SD = 25,50), im Studienarm Linzagolix 200 mg + ABT 3,5 Punkte (SD = 18,04), im Studienarm Linzagolix 200 mg 5,1 Punkte (SD = 19,72) und im Kontrollarm 2,8 Punkte (SD = 14,07).

Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Woche 24.

In der Studie PRIMROSE 2 liegt der Gesamtscore des EQ-5D VAS zur Baseline für das FAS zwischen 64,8 und 70,6 Punkten. Zum Analysezeitpunkt ergibt sich eine Änderung zur Baseline von 8,7 Punkten (SD = 19,78) im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg, um 4,5 Punkte (SD = 22,10) im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT, um 7,4 Punkte (SD = 20,10) im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT und um 10,6 Punkte (SD = 23,66) im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg. Im Kontrollarm zeigt sich eine Änderung zur Baseline von 1,7 (SD = 22,30).

Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für die Mittelwertdifferenz nach Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil für Linzagolix in der Dosierung 200 mg + ABT (LSMD = 5,1 [95 %-KI: 0,23; 9,91] p=0,0400). Beim Vergleich der Behandlungsarme in den Dosierungen Linzagolix 100 mg, 100 mg + ABT und 200 mg liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Woche 24 vor.

Die Abbildung 4-18 und Abbildung 4-19 zeigen die Verlaufswerte für Veränderung der EQ-5D-VAS im Vergleich zum Ausgangswert der Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach 24 Wochen.

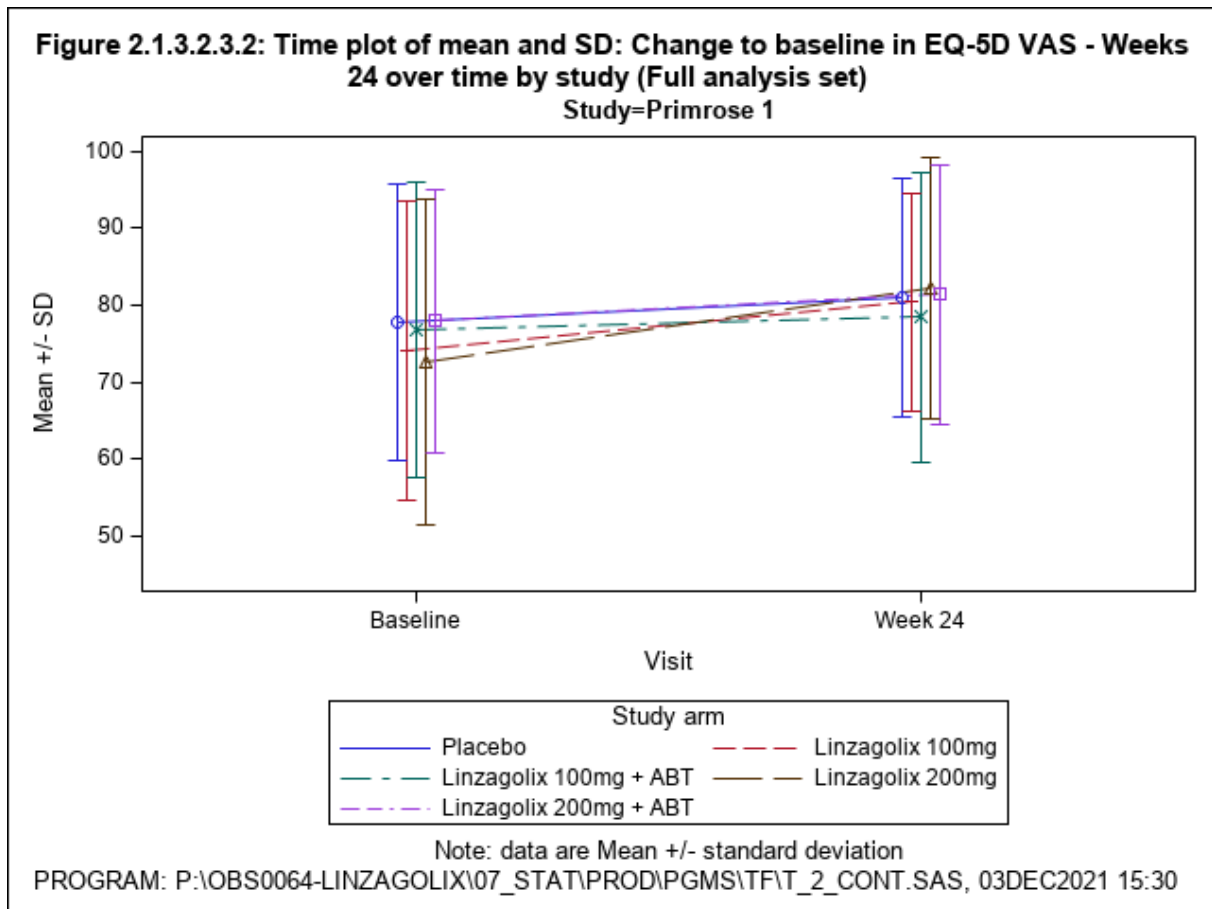


Abbildung 4-18: Verlaufswerte für Veränderung der EQ-5D-VAS im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen (FAS), Studie PRIMROSE 1

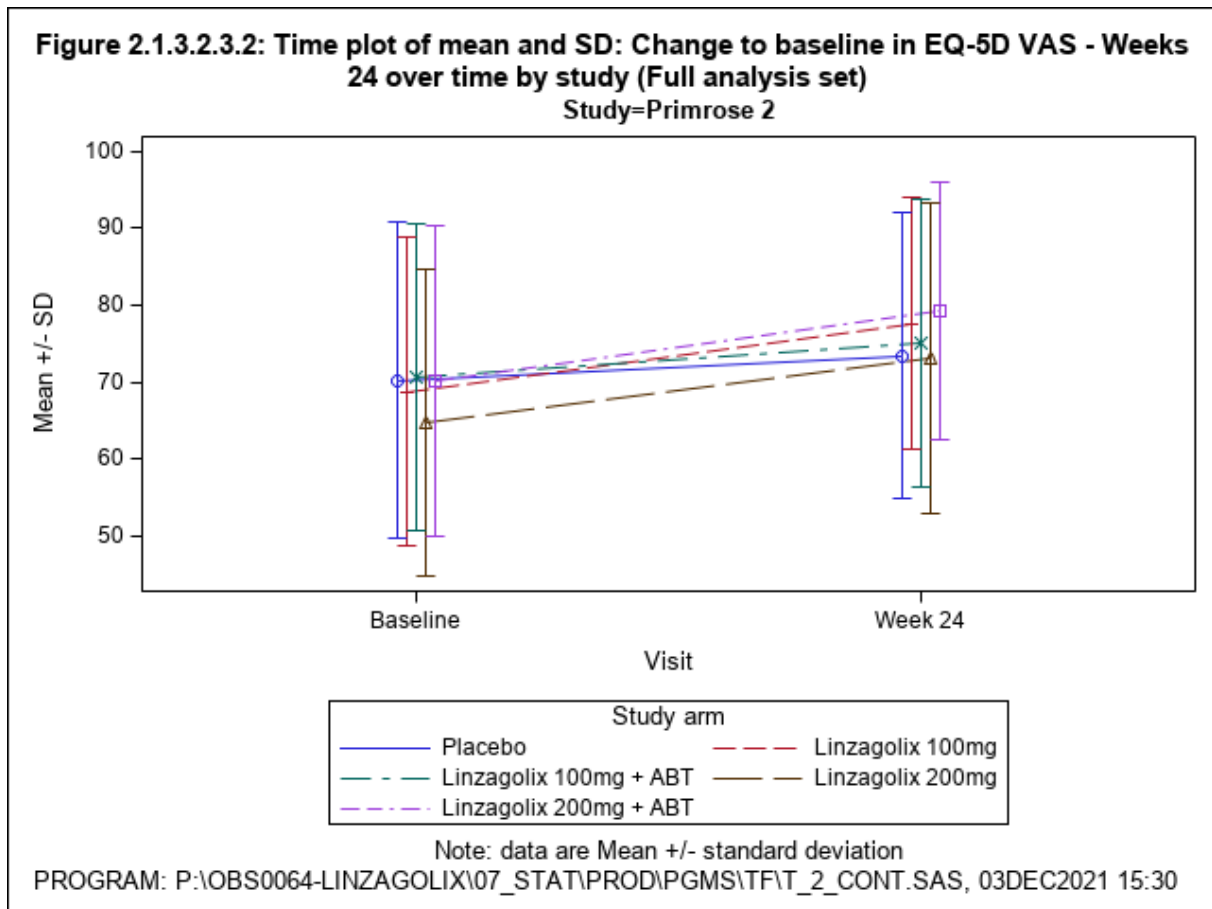


Abbildung 4-19: Verlaufswerte für Veränderung der EQ-5D-VAS im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen (FAS), Studie PRIMROSE 2

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

Eine Meta-Analyse der beiden Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 wurde insbesondere aufgrund der Unterschiede in der Studienpopulation nicht durchgeführt. Eine detaillierte Begründung wird unter Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Beide Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 werden als grundsätzlich übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen. Allerdings kommt der ausschließlich im europäischen Umfeld durchgeführten Studie PRIMROSE 2 in diesem Zusammenhang eine stärker ausgeprägte Bedeutung zu. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.8 Reduktion des Myom- und Uterusvolumens – RCT

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Reduktion des Myom- und Uterusvolumens

Studie	Operationalisierung
PRIMROSE 1	<p>Reduktion des Myomvolumens</p> <p>Zur Ermittlung des Myomvolumens wurde das Volumen der drei ausgeprägtesten Myome durch transvaginalen Ultraschall während des Screenings sowie in Woche 12, 24, 36, 52, und 64 gemessen. War ein transvaginaler Ultraschall nicht möglich, wurde ein abdominaler Ultraschall durchgeführt.</p> <p>Bei den Myomen sollte der Prüfarzt die drei Dimensionen Höhe, Länge und Breite jedes der drei größten Myome bei jeder Studienvisite messen, auch wenn die jeweils gemessenen Myome nicht dieselben waren, die in einer vorherigen Studienvisite oder während des Screenings gemessen wurden. Um das korrekte Volumen zu ermitteln, wurde jede Messung fotodokumentiert. Wo es möglich war, wurde der identische Prüfarzt für jede Visite der jeweiligen Patientin eingesetzt.</p> <p>Für das Gesamtvolumen der Uterusmyome (d. h. das Volumen der drei größten Myome) wurde eine lognormale Verteilung erwartet. Die Messwerte wurden daher vor der Analyse logtransformiert, wobei die anschließenden Ergebnisse (Mittelwertunterschiede und entsprechende Konfidenzintervalle) rücktransformiert und daher als Verhältniszahlen angegeben wurden. Die tatsächlichen Werte und die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert wurden nach Studienvisiten zusammengefasst. Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf wurde ebenfalls grafisch dargestellt.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungseffekts anhand der bis zur Woche 24 erhobenen Daten wurde die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert verwendet, um jede Behandlungsgruppe mit Placebo mittels einer MMRM-Analyse zu vergleichen, wobei der Ausgangswert als Kovariate und der Stratifizierungsfaktor Ethnie, Behandlung und Visite als feste Effekte einbezogen wurden. Terme für Interaktionen zwischen dem Zeitpunkt (Studienvisite) und dem Ausgangswert, der Behandlung und der Ethnie wurden in das Modell aufgenommen. Die Visite wurde als wiederholte Variable innerhalb einer Patientin betrachtet. Jede Behandlungsgruppe wurde mit dem Kontrollarm verglichen.</p> <p>Die Analyse wird nach 24 Wochen für das FAS dargestellt.</p> <p>Reduktion des Uterusvolumens</p> <p>Das Gebärmuttervolumen wurde durch transvaginalen Ultraschall während des Screenings sowie in Woche 12 und 24 gemessen. War ein transvaginaler Ultraschall nicht möglich, wurde ein abdominaler Ultraschall durchgeführt.</p> <p>Zur Bestimmung des Gebärmuttervolumens sollte der Prüfarzt die Länge (von der Zervix bis zum äußeren Fundus), die Breite und die Dicke der Gebärmutter in drei Dimensionen messen und jede Messung fotodokumentieren. Wo es möglich war wurde der identische Prüfarzt für jede Studienvisite der jeweiligen Patientin eingesetzt.</p> <p>Für das Uterusvolumen wurde eine lognormale Verteilung erwartet. Es wurden daher vor der Analyse logtransformiert, wobei die anschließenden Ergebnisse (Mittelwertunterschiede und entsprechende Konfidenzintervalle) rücktransformiert und daher als Verhältniszahlen angegeben wurden. Die tatsächlichen Werte und die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert wurden nach Studienvisiten zusammengefasst. Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf wurde ebenfalls grafisch dargestellt.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungseffekts anhand der bis zur Woche 24 erhobenen Daten wurde die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert verwendet, um jede Behandlungsgruppe mit Placebo mittels einer MMRM-Analyse zu vergleichen, wobei der Ausgangswert als Kovariate und der Stratifizierungsfaktor Ethnie, Behandlung und Visite als feste Effekte</p>

	einbezogen wurden. Terme für Interaktionen zwischen dem Zeitpunkt (Studiensite) und dem Ausgangswert, der Behandlung und der Ethnie wurden in das Modell aufgenommen. Die Visite wurde als wiederholte Variable innerhalb einer Patientin betrachtet. Jede Behandlungsgruppe wurde mit dem Kontrollarm verglichen. Die Analyse wird nach 24 Wochen für das FAS dargestellt.
PRIMROSE 2	Die Operationalisierung der Endpunkte <i>Reduktion des Myomvolumens</i> und <i>Reduktion des Uterusvolumens</i> entsprach der Operationalisierung der Studie PRIMROSE 1.
Abkürzungen: d. h.: das heißt; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; MMRM: <i>Mixed-Effect-Model-Repeat-Measurements</i> . Quelle: (3, 4, 8, 9)	

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

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Reduktion des Myom- und Uterusvolumens* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 handelt es sich um kontrollierte und randomisierte Phase-III-Studien, die jeweils der Evidenzstufe Ib entsprechen. Die Studien wurden im verblindeten Design durchgeführt. Der Endpunkt *Reduktion des Myom- und Uterusvolumens* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet, welches alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigt. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen

durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der ICH Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion des Myom- und Uterusvolumens* wird daher in der Gesamtschau für beide Studien als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Reduktion des Myom- und Uterusvolumens für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Reduktion des MyomvolumensTabelle 4-62: Ergebnisse für *Reduktion des Myomvolumens* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Nach 24 Wochen (FAS)									
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	88	127,12 (143,12)	63	101,60 (141,78)	-11,38 (66,45)	0,790	[0,572; 1,090]	p=0,151
	Linzagolix 100 mg + ABT	101	120,45 (149,04)	59	147,78 (171,18)	3,04 (83,14)	1,034	[0,745; 1,436]	p=0,840
	Linzagolix 200 mg + ABT	99	103,45 (151,46)	65	112,09 (144,73)	-0,12 (166,50)	0,923	[0,672; 1,268]	p=0,622
	Linzagolix 200 mg	102	90,18 (113,36)	72	62,65 (76,78)	-41,57 (90,60)	0,596	[0,439; 0,810]	p<0,001
	Kontrollarm	98	98,65 (119,88)	60	127,31 (173,78)	25,23 (98,64)	-	-	-
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	94	94,29 (118,71)	80	66,13 (81,90)	-16,16 (42,74)	0,815	[0,660; 1,006]	p=0,057
	Linzagolix 100 mg + ABT	101	87,25 (124,16)	81	67,27 (95,18)	-11,11 (47,71)	0,901	[0,730; 1,112]	p=0,331
	Linzagolix 200 mg + ABT	97	92,11 (104,07)	83	68,99 (86,59)	-25,63 (46,43)	0,762	[0,619; 0,939]	p=0,011
	Linzagolix 200 mg	102	86,14 (116,01)	86	45,31 (66,75)	-46,47 (69,59)	0,490	[0,398; 0,603]	p<0,001

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

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
	Kontrollarm	102	93,09 (90,26)	89	90,90 (107,59)	-0,83 (58,69)	-	-	-

a: LSMD und 95 %-KI/p-Wert basierend auf ANCOVA mit Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als Antwortvariable und Ausgangswert, Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere), Visite, Behandlung und Visite*Behandlung als erklärende Variablen.

Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: *Full Analysis Set*; KI: Konfidenzintervall; LSMD: *Least Squares Mean Difference*; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; SD: Standardabweichung; vs.: versus.

Quelle: (4, 9)

In Tabelle 4-62 wird die *Reduktion des Myomvolumens* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt.

Für das FAS der Studie PRIMROSE 1 liegt das mittlere Myomvolumen zur Baseline zwischen 90,18 cm³ und 127,12 cm³. Die Änderung zur Baseline beträgt zu Woche 24 im Studienarm Linzagolix 100 mg -11,38 cm³ (SD = 66,45), im Studienarm Linzagolix 100 mg + ABT 3,04 cm³ (SD = 83,14), im Studienarm Linzagolix 200 mg + ABT -0,12 cm³ (SD = 166,50), im Studienarm Linzagolix 200 mg -41,57 cm³ (SD = 90,60) und im Kontrollarm 25,23 cm³ (SD = 98,64).

Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für die Mittelwertdifferenz nach Woche 24 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix in der Dosierung 200 mg (LSMD = 0,596 [95 %-KI: 0,439; 0,810] p<0,001).

In der Studie PRIMROSE 2 liegt das mittlere Myomvolumen zur Baseline für das FAS zwischen 86,14 cm³ und 94,29 cm. Zum Analysezeitpunkt ergibt sich im Vergleich zur Baseline eine Reduktion des Myomvolumens um 16,16 cm³ (SD = 42,74) im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg, um 11,11 cm³ (SD = 47,71) im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT, um 25,63 cm³ (SD = 46,43) im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT und um 46,47 cm³ (SD = 69,59) im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg. Im Kontrollarm zeigt sich eine Reduktion des Myomvolumens um 0,83 cm³ (SD = 58,69).

Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für die Mittelwertdifferenz nach Woche 24 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix in der Dosierung 200 mg + ABT (LSMD = 0,762 [95 %-KI: 0,619; 0,939] p=0,011) sowie 200 mg (LSMD = 0,490 [95 %-KI: 0,398; 0,603] p<0,001).

Beide Studien zeigen konsistent, dass eine Behandlung mit Linzagolix in der Dosierung 200 mg, das Myomvolumen nach 24 Wochen signifikant reduziert. In der Studie PRIMROSE 2 zeigt sich dieser signifikante Behandlungsvorteil auch für die Dosierung Linzagolix 200 mg + ABT.

Reduktion des UterusvolumensTabelle 4-63: Ergebnisse für *Reduktion des Uterusvolumens* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Nach 24 Wochen (FAS)									
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	91	454,29 (351,31)	63	352,06 (298,04)	-54,52 (221,03)	0,814	[0,690; 0,962]	p=0,015
	Linzagolix 100 mg + ABT	106	397,28 (283,92)	61	471,03 (409,32)	45,84 (377,88)	1,038	[0,878; 1,227]	p=0,663
	Linzagolix 200 mg + ABT	101	361,86 (267,56)	66	386,09 (345,75)	3,54 (197,24)	0,901	[0,765; 1,061]	p=0,209
	Linzagolix 200 mg	105	378,33 (282,08)	73	290,16 (205,02)	-123,52 (207,64)	0,674	[0,575; 0,790]	p<0,001
	Kontrollarm	101	413,52 (342,46)	62	447,92 (371,24)	18,53 (193,89)	-	-	-
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	94	251,72 (162,99)	80	198,52 (113,56)	-38,56 (99,04)	0,822	[0,730; 0,924]	p=0,001
	Linzagolix 100 mg + ABT	101	240,13 (149,64)	81	210,82 (157,38)	-30,18 (90,26)	0,846	[0,753; 0,951]	p=0,005
	Linzagolix 200 mg + ABT	97	258,45 (178,15)	84	202,33 (148,70)	-57,80 (136,43)	0,774	[0,689; 0,870]	p<0,001
	Linzagolix 200 mg	103	263,45 (252,73)	87	151,98 (134,61)	-124,87 (210,31)	0,547	[0,488; 0,614]	p<0,001

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

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
	Kontrollarm	102	263,85 (191,63)	89	264,05 (202,53)	2,64 (124,49)	-	-	-

a: LSMD und 95 %-KI / p-Wert basierend auf ANCOVA mit Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als Antwortvariable und Ausgangswert, Ethnie (schwarz vs. andere), Visite, Behandlung und Visite*Behandlung als erklärende Variablen.

Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: *Full Analysis Set*; KI: Konfidenzintervall; LSMD: *Least Squares Mean Difference*; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; SD: Standardabweichung; vs.: versus.

Quelle: (4, 9)

In Tabelle 4-63 werden die Ergebnisse für den Endpunkt *Reduktion des Uterusvolumens* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt.

Für das FAS der Studie PRIMROSE 1 liegt das mittlere Uterusvolumenvolumen zur Baseline zwischen 361,86 cm³ und 454,29 cm³. Die Änderung zur Baseline beträgt im Studienarm Linzagolix 100 mg -54,52 cm³ (SD = 221,03), im Studienarm Linzagolix 100 mg + ABT 45,84 cm³ (SD = 377,88), im Studienarm Linzagolix 200 mg + ABT 3,54 cm³ (SD = 197,24), im Studienarm Linzagolix 200 mg -123,52 cm³ (SD = 207,64) und im Kontrollarm bei 18,53 cm³ (SD = 193,89).

Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für die Mittelwertdifferenz nach Woche 24 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix in der Dosierung Linzagolix 100 mg (LSMD = 0,814 [95 %-KI: 0,690; 0,962] p=0,015) und Linzagolix 200 mg (LSMD = 0,674 [95 %-KI: 0,575; 0,790] p<0,001).

In der Studie PRIMROSE 2 liegt das mittlere Uterusvolumenvolumen zur Baseline für das FAS in den Studienarmen zwischen 240,13 cm³ und 263,85 cm³. Zum Analysezeitpunkt ergibt sich im Vergleich zur Baseline eine Reduktion des Uterusvolumens um 38,56 cm³ (SD = 99,04) im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg, um 30,18 cm³ (SD = 90,26) im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT, um 57,80 cm³ (SD = 136,43) im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT und um 124,87 cm³ (SD = 210,31) im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg. Im Kontrollarm steigt das mittlere Uterusvolumen um 2,64 cm³ (SD = 124,49).

Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für die Mittelwertdifferenz nach Woche 24 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (Linzagolix 100 mg: LSMD = 0,822 [95 %-KI: 0,730; 0,924] p=0,001; Linzagolix 100 mg + ABT: LSMD = 0,846 [95 %-KI: 0,753; 0,951] p=0,005; Linzagolix 200 mg + ABT: LSMD = 0,774 [95 %-KI: 0,689; 0,870] p<0,001; Linzagolix 200 mg: LSMD = 0,547 [95 %-KI: 0,488; 0,614] p<0,001).

Beide Studien zeigen konsistent, dass eine Behandlung mit Linzagolix in den Dosierungen 100 mg und 200 mg, das Uterusvolumen nach 24 Wochen signifikant reduziert. In der Studie PRIMROSE 2 zeigt sich dieser signifikante Behandlungsvorteil auch für die Dosierungen Linzagolix 100 mg + ABT und Linzagolix 200 mg + ABT und somit für alle zugelassenen Dosierungen.

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

Eine Meta-Analyse der beiden Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 wurde insbesondere aufgrund der Unterschiede im Studiendesign und in der Studienpopulation nicht durchgeführt. Eine detaillierte Begründung wird unter Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Beide Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 werden als grundsätzlich übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen. Allerdings kommt der ausschließlich im europäischen Umfeld durchgeführten Studie PRIMROSE 2 in diesem Zusammenhang eine stärker ausgeprägte Bedeutung zu. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.2.1 UFS-QoL Gesamtscore – RCT

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von UFS-QoL Gesamtscore

Studie	Operationalisierung
PRIMROSE 1	<p>Zur Erhebung der mit Uterusmyomen assoziierten Lebensqualität wurde der Gesamtscore innerhalb des <i>Uterine Fibroid Symptoms Quality of Life</i> (UFS-QoL) Fragebogens erfasst. Die Erhebungszeitpunkte waren Tag 1, Woche 12, Woche 24, Woche 36, Woche 52 und Woche 64. Dabei füllten die Patientinnen den jeweiligen Fragebogen vor Ort während der Studiervisite aus.</p> <p>Der Gesamtscore ergibt sich aus den Ergebnissen einzelner Unterkategorien. Die Patientinnen beantworteten 29 Fragen auf einer 5-stelligen Skala, sodass ein numerischer Wert von 1 – 5 zugeordnet werden konnte. Die Stufen lauteten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>not at all</i> nie 2. <i>a little bit</i> selten 3. <i>somewhat</i> manchmal 4. <i>a great deal</i> oft 5. <i>a very great deal</i> immer <p>Zur Erhebung der Lebensqualität wurden folgende Fragen von den Patientinnen beantwortet:</p> <p><i>During the previous 3 months, how often have your symptoms related to uterine fibroids... / Wie häufig haben Ihre Symptome im Zusammenhang mit Uterusmyomen während der vergangenen drei Monate...</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Made you feel anxious about the unpredictable onset or duration of your periods? / Beunruhigung aufgrund des unvorhersehbaren Einsetzens oder der Dauer Ihrer Regelblutung bei Ihnen ausgelöst?</i> 2. <i>Made you anxious about traveling? / Angst vor Reisen bei Ihnen ausgelöst?</i> 3. <i>Interfered with your physical activities? / Ihre körperlichen Aktivitäten beeinträchtigt?</i> 4. <i>Caused you to feel tired or worn out? / Müdigkeit oder Erschöpfung bei Ihnen ausgelöst?</i> 5. <i>Made you decrease the amount of time you spent on exercise or other physical activities? / bewirkt, dass Sie weniger Zeit für Sport oder andere körperliche Aktivitäten aufwenden?</i> 6. <i>Made you feel as if you are not in control of your life? / bei Ihnen das Gefühl ausgelöst, dass Sie Ihr Leben nicht im Griff haben?</i> 7. <i>Made you concerned about soiling underclothes? / Sorge um das Verschmutzen Ihrer Unterwäsche ausgelöst?</i> 8. <i>Made you feel less productive? / Sie sich weniger produktiv fühlen lassen?</i> 9. <i>Caused you to feel drowsy or sleepy during the day? / bewirkt, dass Sie sich tagsüber schläfrig oder müde fühlen?</i> 10. <i>Made you feel self-conscious of weight gain? / bei Ihnen Unwohlsein durch eine Gewichtszunahme hervorgerufen?</i>

Studie	Operationalisierung
	<p>11. <i>Made you feel that it was difficult to carry out your usual activities?</i> / das Gefühl ausgelöst, dass es Ihnen schwerfiel, Ihren üblichen Tätigkeiten nachzugehen?</p> <p>12. <i>Interfered with your social activities?</i> / Ihre sozialen Aktivitäten beeinträchtigt?</p> <p>13. <i>Made you feel conscious about the size and appearance of your stomach?</i> / bei Ihnen Bewusstsein um die Größe und das Aussehen Ihres Bauches hervorgerufen?</p> <p>14. <i>Made you concerned about soiling bed linen?</i> / Sorge um das Verschmutzen Ihrer Bettwäsche ausgelöst?</p> <p>15. <i>Made you feel sad, discouraged, or hopeless?</i> / Sie sich traurig, entmutigt oder hoffnungslos fühlen lassen?</p> <p>16. <i>Made you feel down hearted and blue?</i> / Sie sich niedergeschlagen oder traurig fühlen lassen?</p> <p>17. <i>Made you feel wiped out?</i> / Sie sich ausgelaugt fühlen lassen?</p> <p>18. <i>Caused you to be concerned or worried about your health?</i> / bei Ihnen Unruhe oder Sorge um Ihre Gesundheit ausgelöst?</p> <p>19. <i>Caused you to plan activities more carefully?</i> / dazu geführt, dass Sie Aktivitäten sorgfältiger geplant haben?</p> <p>20. <i>Made you feel inconvenienced about always carrying extra pads, tampons, and clothing to avoid accidents?</i> / dazu geführt, dass Sie sich gestört gefühlt haben, weil Sie immer zusätzliche Binden, Tampons und Kleidung bei sich führen mussten, um Unfälle zu vermeiden?</p> <p>21. <i>Caused you embarrassment?</i> / Scham bei Ihnen ausgelöst?</p> <p>22. <i>Made you feel uncertain about your future?</i> / Sie sich unsicher über Ihre Zukunft fühlen lassen?</p> <p>23. <i>Made you feel irritable?</i> / Gereiztheit bei Ihnen ausgelöst?</p> <p>24. <i>Made you concerned about soiling outer clothes?</i> / Sorge um das Verschmutzen Ihrer Oberkleidung hervorgerufen?</p> <p>25. <i>Affected the size of clothing you wear during your periods?</i> / die Größe Ihrer Kleidung beeinflusst, die Sie während Ihrer Monatsblutung tragen?</p> <p>26. <i>Made you feel that you are not in control of your health?</i> / das Gefühl ausgelöst, dass Sie Ihre Gesundheit nicht unter Kontrolle haben?</p> <p>27. <i>Made you feel weak as if energy was drained from your body?</i> / Sie sich schwach fühlen lassen, als ob Ihrem Körper Energie entzogen worden wäre?</p> <p>28. <i>Diminished your sexual desire?</i> / Ihr sexuelles Verlangen vermindert?</p> <p>29. <i>Caused you to avoid sexual relations?</i> / Sie sexuelle Beziehungen vermeiden lassen?</p> <p>Die gelisteten Fragen werden 6 Kategorien zugeteilt: Besorgnis (<i>Concern</i>), Aktivität (<i>Activities</i>), Energie/Stimmung (<i>Energy/Mood</i>), Kontrolle (<i>Control</i>), Selbstbewusstsein (<i>Self-conscious</i>) und sexuelle Funktion (<i>Sexual function</i>). Eine genaue Aufstaffelung der Kategorien sowie die Brechnung des Transformed Scores zeigt die nachfolgende Tabelle:</p>

Studie	Operationalisierung			
	Skala	Summe der Item Scores	niedrigster und höchster zu erreichender Rohwert	mögliche Spannweite der Rohwerte
	Besorgnis <i>Concern</i>	9+15+22+28+32	5, 25	20
	Aktivität <i>Activities</i>	10+11+13+19+20+27+29	7, 35	28
	Energie/Stimmung <i>Energy/mood</i>	12+17+23+24+25+31+35	7, 35	28
	Kontrolle <i>Control</i>	14+16+26+30+34	5, 25	20
	Selbstbewusstsein <i>Self-conscious</i>	18+21+33	3, 15	12
	Sexuelle Funktion <i>Sexual function</i>	36+37	2, 10	8
	Gesamtscore	Summe der 6 Kategorie Scores	29, 145	116
Formel zur Transformation des Rohwertes des Gesamtscores:				
$\text{Transformed Score} = \frac{\text{Höchste mögliche Punktzahl} - \text{ermittelte Punktzahl}}{\text{Mögliche Spannweite der zu erreichenden Punktzahl}} * 100$				
<p>Eine höhere Punktzahl des transformierten Gesamtscores weist auf eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität hin.</p>				
<p>Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung im UFS-QoL Gesamtscore um mindestens 15 % der Skalenspannweite</p>				
<p>Es wird die Anzahl der Patientinnen mit einer klinisch relevanten Verbesserung im UFS-QoL Gesamtscore im Vergleich der Baseline (Tag 1) zur Woche 24 dargestellt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt Gemäß IQWiG Methodenpapier 7.0 sowie Anforderungen der vorliegenden Dossievorlage des G-BA wurde ein Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite als hinreichend sichere Abbildung einer für die Patientinnen spürbaren Veränderung definiert. Eine entsprechende Responderanalyse wurde post hoc berechnet.</p>				
<p>Zum Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm wurden das jeweilige Odds Ratio, Relative Risiko und die absolute Risikodifferenz einschließlich der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle stratifiziert nach dem Randomisierungsfaktor Ethnie (schwarz/ afroamerikanisch vs. andere) berechnet. Für das Relative Risiko wurden p-Werte auf der Grundlage des Chi-Quadrat-Tests (mehr als fünf Fälle) bzw. des exakten Fisher-Tests (weniger als fünf Fälle) angegeben.</p>				
<p>Die Analyse wird nach 24 Wochen für das FAS dargestellt.</p>				
<p>Veränderung im UFS-QoL Gesamtscore im Vergleich zum Ausgangswert</p>				
<p>Die Veränderung im UFS-QoL Gesamtscore wird als Vergleich der Baseline (Tag 1) zur Woche 24 dargestellt. Sie wurde mittels LSMD mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf einer MMRM-Analyse mit Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere), Behandlung und Ausgangswert als erklärende Variablen, berechnet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p>				
<p>Die Analyse wird nach 24 Wochen für das FAS dargestellt.</p>				

Studie	Operationalisierung
PRIMROSE 2	Die Operationalisierung der Endpunkte <i>Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung im UFS-QoL Gesamtscore um mindestens 15 % der Skalenspannweite</i> und <i>Veränderung im UFS-QoL Gesamtscore im Vergleich zum Ausgangswert</i> entsprach der Operationalisierung der Studie PRIMROSE 1.
Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HRQL: Health related quality of life; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeated Measurements</i> ; QoL: Quality of Life; UFS-QoL: Uterine Fibroid Symptom and Health related quality of life questionnaire. Quelle: (3, 4, 8, 9, 18, 85)	

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *UFS-QoL Gesamtscore* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 handelt es sich um kontrollierte und randomisierte Phase-III-Studien, die jeweils der Evidenzstufe Ib entsprechen. Die Studien wurden im verblindeten Design durchgeführt. Der Endpunkt *UFS-QoL Gesamtscore* wurde gemäß SAP im FAS, welches alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigt. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der ICH Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *UFS-QoL Symptom Gesamtscore* wird daher in der Gesamtschau für beide Studien als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-66: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *UFS-QoL* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Linzagolix								Kontrollarm	
	100 mg + ABT		200 mg + ABT		100 mg		200 mg			
	Anzahl Fragebögen									
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
PRIMROSE 1										
Baseline	107	103 (96,26 %)	102	99 (97,06 %)	94	91 (96,81 %)	105	101 (96,19 %)	103	102 (99,03 %)
24 Wochen	66	62 (93,94 %)	70	68 (97,14 %)	65	63 (96,92 %)	78	77 (98,72 %)	66	63 (95,45 %)
PRIMROSE 2										
Baseline	101	101 (100 %)	98	97 (98,98 %)	97	93 (95,88 %)	103	99 (96,12 %)	102	101 (99,02 %)
24 Wochen	81	83 (102,47 %)	85	81 (95,29 %)	80	78 (97,50 %)	88	84 (95,45 %)	90	87 (96,67 %)
Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen. Quelle: (4, 9, 22)										

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UFS-QoL Gesamtscore für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung im UFS-QoL Gesamtscore um mindestens 15 % der Skalenspannweite

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung im UFS-QoL Gesamtscore um mindestens 15 % der Skalenspannweite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)		OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
Nach 24 Wochen (FAS)						
PRIMROSE 1	100 mg	44/62 (71 %)	24/63 (38 %)	0,26 [0,12; 0,54]	-0,33 [-0,48; -0,15]	0,54 [0,38; 0,77] p=0,0003
	100 mg + ABT	47/61 (77 %)		0,18 [0,08; 0,41]	-0,39 [-0,53; -0,21]	0,50 [0,35; 0,70] p<0,0001
	200 mg + ABT	45/67 (67 %)		0,31 [0,15; 0,63]	-0,29 [-0,44; -0,12]	0,57 [0,40; 0,82] p=0,0011
	200 mg	56/75 (75 %)		0,21 [0,10; 0,43]	-0,37 [-0,50; -0,20]	0,51 [0,36; 0,72] p<0,0001
PRIMROSE 2	100 mg	39/76 (51 %)	21/86 (24 %)	0,30 [0,15; 0,59]	-0,27 [-0,41; -0,12]	0,47 [0,31; 0,73] p=0,0004
	100 mg + ABT	49/83 (59 %)		0,22 [0,11; 0,43]	-0,35 [-0,48; -0,20]	0,41 [0,27; 0,62] p<0,0001
	200 mg + ABT	55/80 (69 %)		0,15 [0,07; 0,29]	-0,44 [-0,57; -0,30]	0,35 [0,24; 0,53] p<0,0001
	200 mg	58/82 (71 %)		0,13 [0,07; 0,27]	-0,46 [-0,58; -0,31]	0,35 [0,23; 0,52] p<0,0001
<p>a: (Inverses) Odds Ratio und 95 %-KI basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Ein OR < 1 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>b: Risikodifferenz und 95 %-KI (Newcombe) basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Eine RD < 0 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.</p>						

Studie	Linzagolix	Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
<p>c: (Inverses) Relatives Risiko und 95 %-KI basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (4, 9, 22)</p>					

In Tabelle 4-67 werden die Ergebnisse des Endpunkts *Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung im UFS-QoL Gesamtscore um mindestens 15 % der Skalenspannweite* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach Woche 24 dargestellt.

In der Studie PRIMROSE 1 zeigt sich nach Woche 24 im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg bei 71 % der Patientinnen (44/62), im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT bei 77 % der Patientinnen (47/61), im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT bei 67 % der Patientinnen (45/67) und im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg bei 75 % der Patientinnen (56/75) eine Verbesserung der Lebensqualität um mindestens 15 % der Skalenspannweite. Im Kontrollarm zeigt sich bei 38 % der Patientinnen (24/63) eine Zunahme der Lebensqualität um mindestens 15 % der Skalenspannweite. Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für das Relative Risiko ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (100 mg Linzagolix: RR = 0,54 [95 %-KI: 0,38; 0,77] p=0,0003; 100 mg Linzagolix + ABT: RR = 0,50 [95 %-KI: 0,35; 0,70] p<0,0001; 200 mg Linzagolix + ABT: RR = 0,57 [95 %-KI: 0,40; 0,82] p=0,0011; 200 mg Linzagolix: RR = 0,51 [95 %-KI: 0,36; 0,72] p<0,0001).

In der Studie PRIMROSE 2 zeigt sich nach Woche 24 im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg bei 51 % der Patientinnen (39/76), im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT bei 59 % der Patientinnen (49/83), im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT bei 69 % der Patientinnen (55/80) und im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg bei 71 % der Patientinnen (58/82) eine Verbesserung der Lebensqualität um mindestens 15 % der Skalenspannweite. Im Kontrollarm zeigt sich bei 24 % der Patientinnen (21/86) eine Verbesserung der Lebensqualität um mindestens 15 % der Skalenspannweite. Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (100 mg Linzagolix: RR = 0,47 [95 %-KI: 0,31; 0,73] p=0,0004; 100 mg Linzagolix + ABT: RR = 0,41 [95 %-KI: 0,27; 0,62] p<0,0001; 200 mg Linzagolix + ABT: RR = 0,35 [95 %-KI: 0,24; 0,53] p<0,0001; 200 mg Linzagolix: RR = 0,35 [95 %-KI: 0,23; 0,52] p<0,0001).

Beide Studien zeigen konsistent, dass eine Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen den Anteil der Patientinnen mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität um mindestens 15 % der Skalenspannweite des *UFS-QoL Gesamtscores* nach 24 Wochen signifikant erhöht.

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

Veränderung im UFS-QoL Gesamtscore im Vergleich zum AusgangswertTabelle 4-68: Ergebnisse für *Veränderung im UFS-QoL Gesamtscore im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD (SE) ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Nach 24 Wochen (FAS)									
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	91	33,7 (18,99)	62	61,5 (26,36)	27,7 (24,82)	8,8 (4,20)	[0,54; 17,06]	p=0,0368
	Linzagolix 100 mg + ABT	103	32,5 (20,79)	61	73,0 (22,09)	39,2 (28,56)	18,9 (4,19)	[10,70; 27,19]	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg + ABT	99	39,8 (23,86)	67	72,2 (25,44)	31,5 (28,05)	17,2 (4,13)	[9,02; 25,28]	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg	101	32,4 (20,32)	75	70,9 (29,37)	37,4 (32,68)	19,3 (4,06)	[11,29; 27,28]	p<0,0001
	Kontrollarm	102	38,1 (21,33)	63	53,4 (24,05)	13,4 (22,86)	-	-	-
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	93	45,0 (22,53)	76	64,6 (21,02)	19,0 (25,06)	9,9 (3,12)	[3,73; 15,98]	p=0,0017
	Linzagolix 100 mg + ABT	101	45,1 (20,22)	83	66,5 (23,11)	21,6 (23,90)	13,3 (3,06)	[7,29; 19,33]	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg + ABT	97	47,7 (20,74)	80	76,3 (21,20)	27,0 (25,42)	20,4 (3,09)	[14,33; 26,46]	p<0,0001
	Linzagolix 200 mg	99	42,6 (21,42)	82	73,2 (22,87)	29,9 (26,02)	19,7 (3,07)	[13,70; 25,76]	p<0,0001

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

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD (SE) ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
	Kontrollarm	101	46,3 (20,27)	86	54,9 (24,62)	8,0 (17,38)	-	-	-

a: LSMD und 95 %-KI / p-Wert basierend auf ANCOVA mit Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als Antwortvariable und Ausgangswert, Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere), Visite, Behandlung und Visite*Behandlung als erklärende Variablen.

Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: *Full Analysis Set*; KI: Konfidenzintervall; LSMD: *Least Squares Mean Difference*; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.

Quelle: (4, 9, 22)

In Tabelle 4-68 sind die Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im UFS-QoL Gesamtscore im Vergleich zum Ausgangswert* für das FAS nach 24 Wochen dargestellt.

Für das FAS der Studie PRIMROSE 1 liegt der *UFS-QoL* zur Baseline zwischen 32,4 und 39,8 Punkten. Im Vergleich zur Baseline ergibt sich zu Woche 24 eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zum Ausgangswert um 27,7 Punkte (SD = 24,82) im Studienarm Linzagolix 100 mg, um 39,2 Punkte (SD = 28,56) im Studienarm Linzagolix 100 mg + ABT, um 31,5 Punkte (SD = 28,05) im Studienarm Linzagolix 200 mg + ABT, um 37,4 Punkte (SD = 32,68) im Studienarm Linzagolix 200 mg und im Kontrollarm um 13,4 Punkte (SD = 22,86).

Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für die Mittelwertdifferenz nach Woche 24 eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (Linzagolix 100 mg: LSMD = 8,8 [95 %-KI: 0,54; 17,06] $p=0,0368$; Linzagolix 100 mg + ABT: LSMD = 18,9 [95 %-KI: 10,70; 27,19] $p<0,0001$; Linzagolix 200 mg + ABT: LSMD = 17,2 [95 %-KI: 9,02; 25,28] $p<0,0001$; Linzagolix 200 mg: LSMD = 19,3 [95 %-KI: 11,29; 27,28] $p<0,0001$).

Für das FAS der Studie PRIMROSE 2 liegt der *UFS-QoL Gesamtscore* zur Baseline zwischen 42,6 und 47,7 Punkten. Im Vergleich zur Baseline ergibt sich zum Analysezeitpunkt eine Verbesserung der Lebensqualität um 19,0 Punkte (SD = 25,06) im Studienarm Linzagolix 100 mg, um 21,6 Punkte (SD = 23,90) im Studienarm Linzagolix 100 mg + ABT, um 27,0 (SD = 25,42) im Studienarm Linzagolix 200 mg + ABT und um 29,9 Punkte (SD = 26,02) im Studienarm Linzagolix 200 mg. Im Kontrollarm beträgt die Veränderung im UFS-QoL Gesamtscore zum Analysezeitpunkt im Vergleich zur Baseline 8,0 Punkte (SD = 17,38).

Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für die Mittelwertdifferenz nach Woche 24 eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität zugunsten von Linzagolix, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung (Linzagolix 100 mg: LSMD = 9,9 [95 %-KI: 3,73; 15,98] $p=0,0017$; Linzagolix 100 mg + ABT: LSMD = 13,3 [95 %-KI: 7,29; 19,33] $p<0,0001$; Linzagolix 200 mg + ABT: LSMD = 20,4 [95 %-KI: 14,33; 26,46] $p<0,0001$; Linzagolix 200 mg: LSMD = 19,7 [95 %-KI: 13,70; 25,76] $p<0,0001$).

Beide Studien zeigen konsistent, dass eine Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen, die Lebensqualität der Patientinnen, dokumentiert im *UFS-QoL Gesamtscore*, nach 24 Wochen signifikant verbessert.

Die Abbildung 4-20 und Abbildung 4-21 zeigen die korrespondierenden Verlaufswerte für den Endpunkt *Veränderung im UFS-QoL Gesamtscore im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach Woche 24.

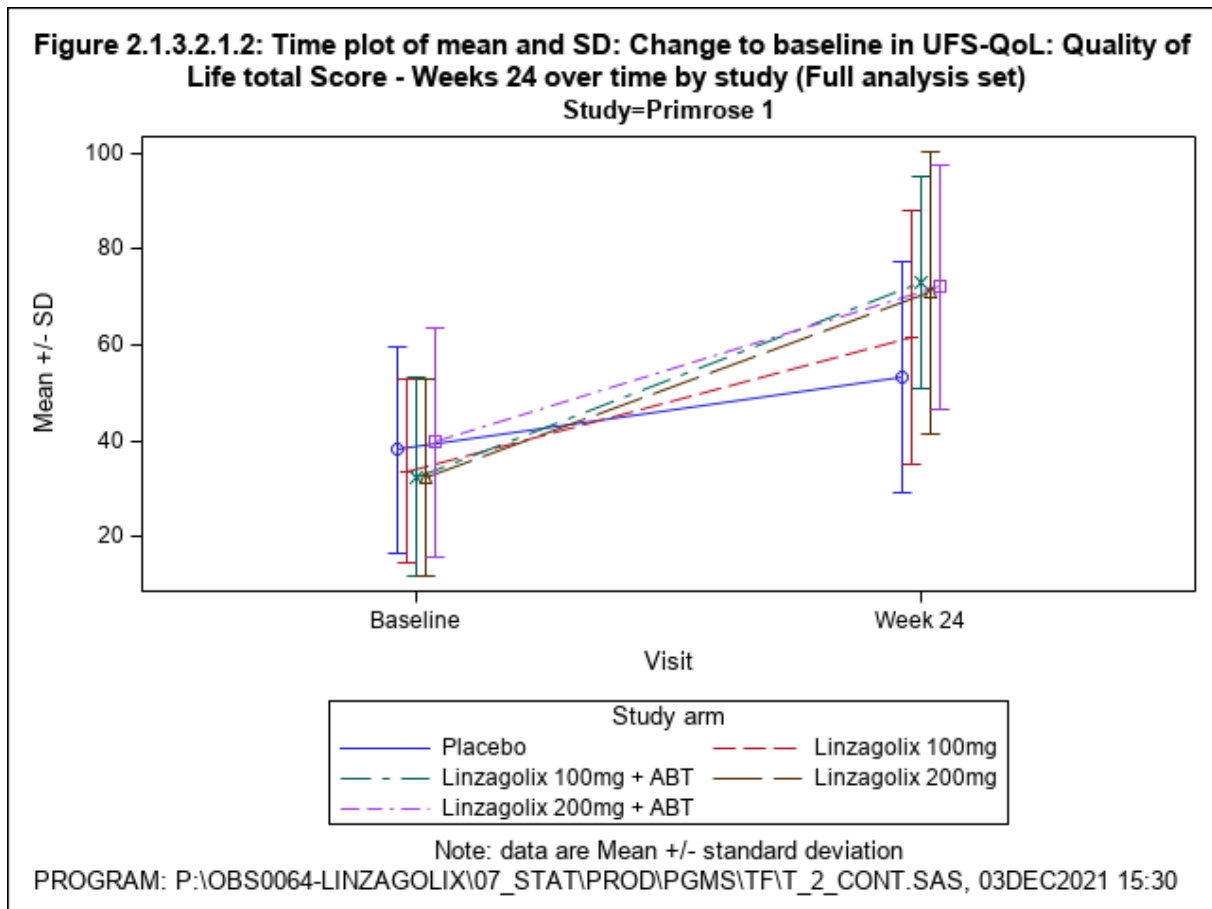


Abbildung 4-20: Verlaufswerte für Veränderung im UFS-QoL Gesamtscore im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen (FAS), Studie PRIMROSE 1

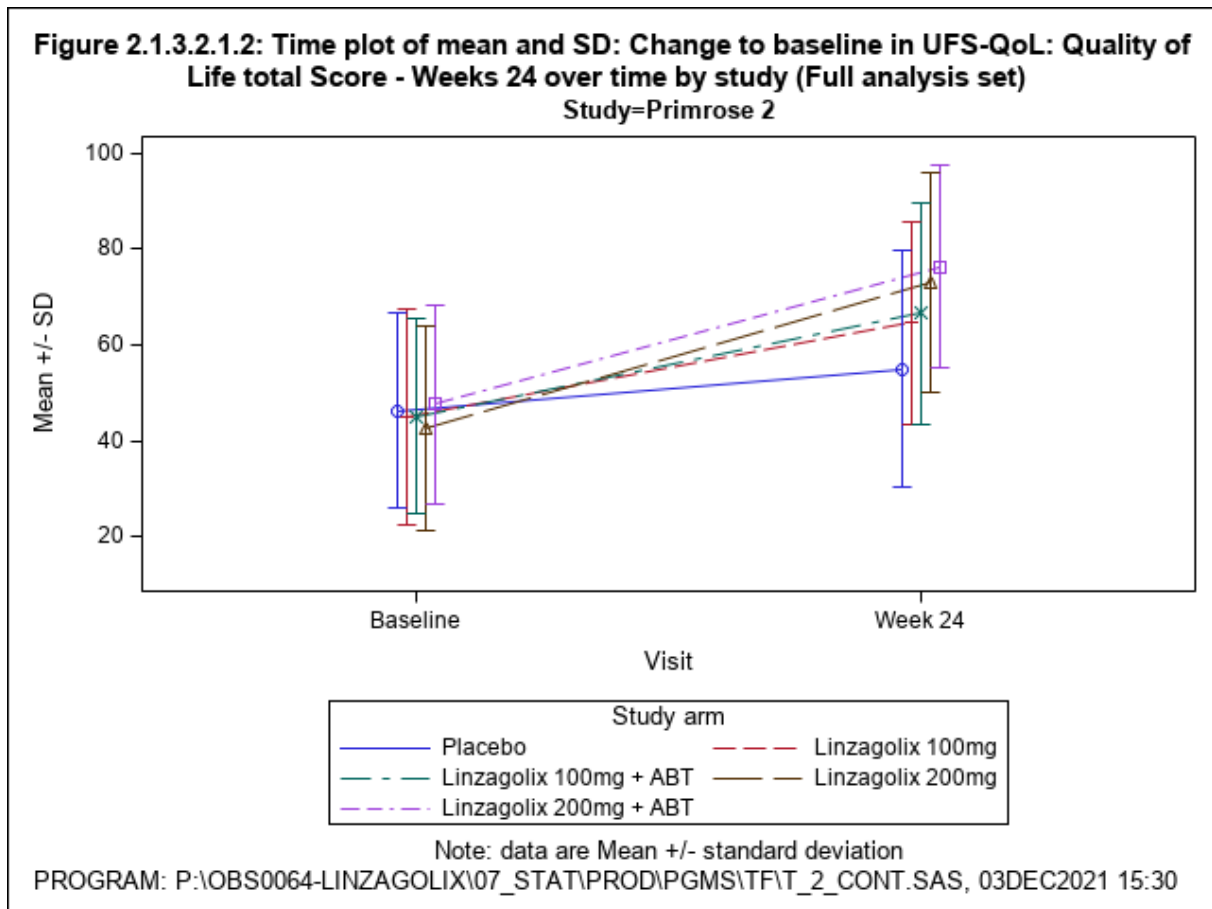


Abbildung 4-21: Verlaufswerte für Veränderung im UFS-QoL Gesamtscore im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen (FAS), Studie PRIMROSE 2

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

Eine Meta-Analyse der beiden Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 wurde insbesondere aufgrund der Unterschiede in der Studienpopulation nicht durchgeführt. Eine detaillierte Begründung wird unter Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Beide Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 werden als grundsätzlich übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen. Allerdings kommt der ausschließlich im europäischen Umfeld durchgeführten Studie PRIMROSE 2 in diesem Zusammenhang eine stärker ausgeprägte Bedeutung zu. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.3 Sicherheit und Verträglichkeit– RCT

4.3.1.3.3.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
PRIMROSE 1	<p>UE sind definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das unter Behandlung auftrat (TEAE). Als unter Behandlung auftretend gilt jedes UE, das bei oder nach der Verabreichung der Studienmedikation bis zum Ende der Studie auftrat, oder jedes Ereignis, das zu Studienbeginn vorhanden war, sich aber in seiner Intensität verschlechterte oder vom Prüfarzt bis zum Ende der Studie als arzneimittelbedingt angesehen wurde. Die Erhebung erfolgte durchgängig im gesamten Studienverlauf bis Woche 64, mit der Ausnahme von UE im Zusammenhang mit dem Verlust der Knochenmineraldichte, welche bis Woche 76 erhoben wurden.</p> <p>Für den Endpunkt wird der Anteil der Patientinnen mit mindestens einem UE analysiert. UE wurden entsprechend ihres Schweregrades erfasst und mittels MedDRA Version 23.0 kodiert. Der Schweregrad eines UE wurde vom Prüfarzt anhand der folgenden Kriterien in drei Kategorien eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild: Die Patientin ist sich des Ereignisses oder Symptoms bewusst, aber das Ereignis oder Symptom ist leicht zu tolerieren (z. B. keine Einschränkung der täglichen Aktivitäten ist erforderlich). • Moderat: Die Patientin hat so starke Beschwerden, dass ihre gewohnten Aktivitätslevel beeinträchtigt oder reduziert wird. • Schwer: Erhebliche Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit: Die Patientin ist nicht in der Lage, ihre üblichen Aktivitäten ausüben und/oder das Leben der Patientin ist durch das Ereignis gefährdet. <p>SUE waren definiert als jedes unerwünschtes medizinisches Ereignis oder jede unerwünschte Wirkung, die bei jeder Dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zum Tod führt • Lebensbedrohlich ist • eine stationäre Behandlung des Prüfungsteilnehmers oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht • zu bleibenden oder signifikanten Schäden/Behinderungen führt • eine angeborene Missbildung bzw. einen Geburtsfehler darstellt • ein wichtiges medizinisches Ereignis ist, d. h. medizinisch bedeutsam ist <p>In diesem Dossier werden die Gesamtraten der UE dargestellt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • Schwere UE • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führen^a <p>Für folgende UE erfolgt zudem eine detaillierte Darstellung der SOC und der PT gemäß MedDRA Version 23.0:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- SUE mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- UE, die zum Therapieabbruch führen^a

Hatte eine Patientin mehrere Ereignisse innerhalb einer SOC oder PT, wurde die Patientin einmal gezählt. Die Darstellung der UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT erfolgt ausschließlich deskriptiv.

AESI waren nicht präspezifiziert und werden daher in diesem Dossier nicht dargestellt.

Zum Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm wurden das jeweilige Odds Ratio, Relative Risiko und die absolute Risikodifferenz einschließlich der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle stratifiziert nach dem Randomisierungsfaktor Ethnie (schwarz/ afroamerikanisch vs. Andere) berechnet. Für das Relative Risiko wurden p-Werte auf der Grundlage des Chi-Quadrat-Tests (mehr als fünf Fälle) bzw. des exakten Fisher-Tests (weniger als fünf Fälle) angegeben.

Die Analyse wird nach 24 Wochen für das SAF dargestellt. Für den Analysezeitpunkt 52 Wochen werden Ergebnisse für das Woche 52 SAF deskriptiv dargestellt.

PRIMROSE 2 Die Operationalisierung des Endpunkts *unerwünschte Ereignisse* entsprach bis Woche 24 der Operationalisierung der Studie PRIMROSE 1.

Zu Woche 52 werden für die Vergleichsintervention keine Ergebnisse dargestellt, da in der Studie PRIMROSE 2 in Woche 24 alle Patientinnen vom Kontrollarm zu Linzagolix 200 mg mit ABT wechselten.

a: Die in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse zu *UE, die zum Therapieabbruch führen* basieren auf den Angaben in den Studienberichten der Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2. Der EPAR (86) enthält zusätzlich eine post hoc-Analyse der Gründe für den Therapieabbruch von Patientinnen in den PRIMROSE-Studien, bei der die Patientinnen, deren Abbruchgrund als „Sonstiges“ aufgeführt war, neu kategorisiert wurden.

Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; d. h.: das heißt; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; mg: Milligramm; PT: Preferred Term; SAF: *Safety-Analysis-Set*; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Unerwünschtes Ereignis, das unter Behandlung auftrat; UE: Unerwünschtes Ereignis; z. B.: zum Beispiel.

Quelle: (3-5, 8, 9, 85)

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Unerwünschte Ereignisse* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 handelt es sich um kontrollierte und randomisierte Phase-III-Studien, die jeweils der Evidenzstufe Ib entsprechen. Die Studien wurden im verblindeten Design durchgeführt. Der Endpunkt *unerwünschte Ereignisse* wurde gemäß SAP im SAF und Woche 52 SAF, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung berücksichtigen. Es liegen in beiden Studien keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *unerwünschte Ereignisse* wird daher in der Gesamtschau für beide Studien als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Unerwünschte Ereignisse – GesamtratenTabelle 4-71: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Linzagolix		Kontroll-arm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
Nach 24 Wochen (SAF)						
Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	65/100 (65 %)	56/104 (54 %)	1,60 [0,91; 2,82]	0,11 [-0,02; 0,24]	1,32 [0,94; 1,85] p=0,1039
	100 mg + ABT	62/109 (57 %)		1,13 [0,66; 1,94]	0,03 [-0,10; 0,16]	1,07 [0,79; 1,44] p=0,6586
	200 mg + ABT	62/106 (58 %)		1,21 [0,70; 2,09]	0,05 [-0,09; 0,18]	1,11 [0,82; 1,51] p=0,4939
	200 mg	72/107 (67 %)		1,76 [1,01; 3,08]	0,13 [0,00; 0,26]	1,41 [1,00; 1,98] p=0,0472
PRIMROSE 2	100 mg	50/99 (51 %)	47/105 (45 %)	1,28 [0,73; 2,22]	0,06 [-0,08; 0,19]	1,12 [0,86; 1,46] p=0,3914
	100 mg + ABT	45/102 (44 %)		0,97 [0,56; 1,67]	-0,01 [-0,14; 0,12]	0,98 [0,77; 1,26] p=0,8997
	200 mg + ABT	52/101 (51 %)		1,34 [0,77; 2,34]	0,07 [-0,06; 0,20]	1,15 [0,88; 1,49] p=0,3045
	200 mg	62/104 (60 %)		1,83 [1,05; 3,19]	0,14 [0,01; 0,27]	1,36 [1,02; 1,80] p=0,0341
Schwere UE						
PRIMROSE 1	100 mg	5/100 (5 %)	7/104 (7 %)	0,73 [0,22; 2,42]	-0,02 [-0,09; 0,06]	0,98 [0,92; 1,05] p=0,6032
	100 mg + ABT	3/109 (3 %)		0,40 [0,10; 1,55]	-0,04 [-0,11; 0,02]	0,96 [0,90; 1,02] p=0,1680
	200 mg + ABT	3/106 (3 %)		0,41 [0,10; 1,64]	-0,04 [-0,11; 0,02]	0,96 [0,90; 1,02] p=0,1977

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

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
PRIMROSE 2	200 mg	8/107 (7 %)	4/105 (4 %)	1,11 [0,39; 3,17]	0,01 [-0,07; 0,08]	1,01 [0,93; 1,09] p=0,8442
	100 mg	5/99 (5 %)		1,40 [0,36; 5,54]	0,01 [-0,05; 0,08]	1,01 [0,96; 1,08] p=0,6308
	100 mg + ABT	6/102 (6 %)		1,53 [0,40; 5,79]	0,02 [-0,04; 0,08]	1,02 [0,96; 1,08] p=0,5367
	200 mg + ABT	3/101 (3 %)		0,79 [0,17; 3,62]	-0,01 [-0,07; 0,06]	0,99 [0,94; 1,04] p=0,7603
	200 mg	7/104 (7 %)		1,78 [0,51; 6,20]	0,03 [-0,04; 0,10]	1,03 [0,97; 1,10] p=0,3537
SUE						
PRIMROSE 1	100 mg	3/100 (3 %)	2/104 (2 %)	1,60 [0,26; 9,91]	0,01 [-0,05; 0,08]	1,01 [0,97; 1,06] p=0,6119
	100 mg + ABT	0/109 (0 %)		n.b.	n.b.	n.b.
	200 mg + ABT	3/106 (3 %)		1,53 [0,25; 9,47]	0,01 [-0,05; 0,06]	1,01 [0,97; 1,05] p=0,6478
	200 mg	0/107 (0 %)		n.b.	n.b.	n.b.
PRIMROSE 2	100 mg	1/99 (1 %)	2/105 (2 %)	0,52 [0,05; 5,85]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,99 [0,96; 1,02] p=0,5920
	100 mg + ABT	5/102 (5 %)		2,54 [0,49; 13,24]	0,03 [-0,03; 0,09]	1,03 [0,98; 1,08] p=0,2586
	200 mg + ABT	1/101 (1 %)		0,51 [0,05; 5,72]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,99 [0,96; 1,02] p=0,5797
	200 mg	1/104 (1 %)		0,51 [0,05; 5,66]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,99 [0,96; 1,02] p=0,5736

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

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
UE, die zum Therapieabbruch führen						
PRIMROSE 1	100 mg	7/100 (7 %)	10/104 (10 %)	0,71 [0,26; 1,94]	-0,03 [-0,11; 0,05]	0,97 [0,89; 1,06] p=0,5001
	100 mg + ABT	10/109 (9 %)		0,95 [0,38; 2,38]	-0,00 [-0,09; 0,08]	1,00 [0,91; 1,09] p=0,9119
	200 mg + ABT	10/106 (9 %)		0,98 [0,39; 2,47]	-0,00 [-0,09; 0,08]	1,00 [0,91; 1,09] p=0,9720
	200 mg	11/107 (10 %)		1,08 [0,44; 2,67]	0,01 [-0,08; 0,09]	1,01 [0,92; 1,10] p=0,8666
PRIMROSE 2	100 mg	7/99 (7 %)	7/105 (7 %)	1,07 [0,36; 3,17]	0,00 [-0,07; 0,08]	1,00 [0,93; 1,08] p=0,9025
	100 mg + ABT	7/102 (7 %)		1,01 [0,34; 3,01]	0,00 [-0,07; 0,07]	1,00 [0,93; 1,08] p=0,9861
	200 mg + ABT	7/101 (7 %)		1,05 [0,35; 3,10]	0,00 [-0,07; 0,08]	1,00 [0,93; 1,08] p=0,9322
	200 mg	11/104 (11 %)		1,64 [0,61; 4,41]	0,04 [-0,04; 0,12]	1,04 [0,96; 1,13] p=0,3282
Nach 52 Wochen (Woche 52 SAF)						
Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	48/62 (77 %)	21/31 ^d (68 %)	-	-	-
	100 mg + ABT	48/65 (74 %)				
	200 mg + ABT	52/70 (74 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	64/74 (87 %)				
PRIMROSE 2	100 mg	47/79 (59 %)	-	-	-	-
	100 mg + ABT	46/81 (57 %)				

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
	200 mg + ABT	45/84 (54 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	59/87 (68%)				
Schwere UE						
PRIMROSE 1	100 mg	2/62 (3 %)	1/31 ^d (3 %)	-	-	-
	100 mg + ABT	4/65 (6 %)				
	200 mg + ABT	3/70 (4 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	8/74 (11 %)				
PRIMROSE 2	100 mg	6/79 (8 %)	-	-	-	-
	100 mg + ABT	5/81 (6 %)				
	200 mg + ABT	3/84 (4 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	3/87 (3 %)				
SUE						
PRIMROSE 1	100 mg	1/62 (2 %)	0/31 ^d (0 %)	-	-	-
	100 mg + ABT	3/65 (5 %)				
	200 mg + ABT	3/70 (4 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	3/74 (4 %)				
PRIMROSE 2	100 mg	1/79 (1 %)	-	-	-	-
	100 mg + ABT	4/81 (5 %)				
	200 mg + ABT	2/84 (2 %)				

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
		200 mg → 200 mg + ABT	2/87 (2 %)			
UE, die zum Therapieabbruch führen						
PRIMROSE 1	100 mg	2/62 (3 %)	2/31 ^d (6 %)	-	-	-
	100 mg + ABT	10/65 (15 %)				
	200 mg + ABT	1/70 (1 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	8/74 (11 %)				
PRIMROSE 2	100 mg	7/79 (9 %)	-	-	-	-
	100 mg + ABT	4/81 (5 %)				
	200 mg + ABT	1/84 (1 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	6/87 (7 %)				
<p>a: Odds Ratio und 95 %-KI basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Ein OR < 1 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>b: Risikodifferenz und 95 %-KI (Newcombe) basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Eine RD < 0 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>c: Relatives Risiko und 95 %-KI basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>d: Berücksichtigt wurden alle Patientinnen des Woche 52 SAF, die durchgängig, d. h. sowohl vor Woche 24 als auch nach Woche 24 der Behandlung mit Placebo zugeteilt waren. Patientinnen des Kontrollarms, die nach Woche 24 auf 200 mg Linzagolix + ABT wechselten, sind nicht berücksichtigt.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (4, 5, 9, 22)</p>						

In Tabelle 4-71 werden die Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten* für das SAF nach 24 Wochen und das Woche 52 SAF nach 52 Wochen dargestellt. Im Folgenden werden statistisch signifikante Ergebnisse beschrieben. Als signifikante Ergebnisse werden diejenigen identifiziert, bei denen das RR signifikant ist (p-Wert < 0,05).

Im SAF der Studie PRIMROSE 1 traten *Jegliche UE* bis 24 Wochen bei 65 % der Patientinnen (65/100) im Studienarm Linzagolix 100 mg, bei 57 % der Patientinnen (62/109) im Studienarm Linzagolix 100 mg + ABT, bei 58 % der Patientinnen (62/106) im Studienarm Linzagolix 200 mg + ABT 58 % der Patientinnen (62/106) und bei 67 % der Patientinnen (72/107) im Studienarm Linzagolix 200 mg mit mindestens einem Ereignis auf. Im Kontrollarm zeigen 54 % der Patientinnen (56/104) mindestens ein Ereignis. Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergeben sich für das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede für die Behandlungsarme Linzagolix 100 mg, Linzagolix 100 mg + ABT und Linzagolix 200 mg + ABT. Ein signifikanter Unterschied ergibt sich zuungunsten des Behandlungsarms Linzagolix 200 mg (RR = 1,41 [95 %-KI: 1,00; 1,98] p=0,0472), die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervall liegt bei 1. In den Ergebnissen zu jegliche UE sind auch Ereignisse umfasst, die nicht per se patientenrelevant sind (z. B. Laborparameter), sodass von keinem klinisch relevanten Nachteil auszugehen ist.

In der Studie PRIMROSE 2 zeigen nach 24 Wochen für den Endpunkt *Jegliche UE* im Studienarm Linzagolix 100 mg 51 % der Patientinnen (50/99), im Studienarm Linzagolix 100 mg + ABT 44 % der Patientinnen (45/102), im Studienarm Linzagolix 200 mg + ABT 51 % der Patientinnen (52/101) und im Studienarm Linzagolix 200 mg 60 % der Patientinnen (62/104) mindestens ein Ereignis. Im Kontrollarm zeigt sich bei 45 % der Patientinnen (47/105) mindestens ein Ereignis. Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergeben sich für das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede für die Behandlungsarme Linzagolix 100 mg, Linzagolix 100 mg + ABT und Linzagolix 200 mg + ABT. Ein signifikanter Unterschied ergibt sich zuungunsten des Behandlungsarms Linzagolix 200 mg (RR = 1,36 [95 %-KI: 1,02; 1,80] p=0,0341), die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervall liegt knapp über 1. In den Ergebnissen zu jegliche UE sind auch Ereignisse umfasst, die nicht per se patientenrelevant sind (z. B. Laborparameter), sodass von keinem klinisch relevanten Nachteil auszugehen ist.

Schwere UE traten in der Studie PRIMROSE 1 im SAF im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg bei 5 % der Patientinnen (5/100), im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT bei 3 % der Patientinnen (3/109), im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT bei 3 % der Patientinnen (3/106), im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg bei 7 % der Patientinnen (8/107) und im Kontrollarm bei 7 % der Patientinnen (7/104) auf. Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für das Relative Risiko kein signifikanter Unterschied, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung

In der Studie PRIMROSE 2 hatten nach 24 Wochen 5 % der Patientinnen (5/99) in Studienarm Linzagolix 100 mg, 6 % der Patientinnen (6/102) in Studienarm Linzagolix 100 mg + ABT, 3 % der Patientinnen (3/101) in Studienarm Linzagolix 200 mg + ABT und 7 % der Patientinnen (7/104) in Studienarm Linzagolix 200 mg mindestens ein *schweres UE*. Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für das Relative Risiko kein signifikanter Unterschied, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung.

SUE traten in der Studie PRIMROSE 1 nach 24 Wochen bei 3 % der Patientinnen (3/100) im Studienarm Linzagolix 100 mg, bei keiner Patientin im Studienarm Linzagolix 100 mg + ABT, bei 3 % der Patientinnen (3/106) im Studienarm Linzagolix 200 mg + ABT und bei keiner Patientin im Studienarm Linzagolix 200 mg auf. Im Kontrollarm hatten 2 % der Patientinnen (2/104) mindestens ein *SUE*. Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für das Relative Risiko kein signifikanter Unterschied, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung.

In der Studie PRIMROSE 2 hatten im SAF nach 24 Wochen im Behandlungsarm 100 mg Linzagolix 1 % der Patientinnen (1/99), im Behandlungsarm 100 mg Linzagolix + ABT 5 % der Patientinnen (5/102), im Behandlungsarm 200 mg Linzagolix + ABT 1 % der Patientinnen (1/101) und im Behandlungsarm 200 mg Linzagolix 1 % der Patientinnen (1/104) mindestens ein *SUE*. Im Kontrollarm hatten 2 % der Patientinnen (2/105) mindestens ein *SUE*. Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich kein signifikanter Unterschied, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung.

Einige Patientinnen brachen die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 aufgrund von *UE* ab. Im SAF der Studie PRIMROSE 1 brachen 7 % der Patientinnen (7/100) im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg, 9 % der Patientinnen (10/109) im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT, 9 % der Patientinnen (10/106) im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT, 10 % der Patientinnen (11/107) im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg bei und 10 % der Patientinnen (10/104) im Kontrollarm die Studie ab. Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich kein signifikanter Unterschied, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung.

In der Studie PRIMROSE 2 brachen innerhalb von 24 Wochen 7 % der Patientinnen (7/99) im Studienarm Linzagolix 100 mg, 7 % der Patientinnen (7/102) im Studienarm Linzagolix 100 mg + ABT, 7 % der Patientinnen (7/101) im Studienarm Linzagolix 200 mg + ABT und 11 % der Patientinnen (11/104) im Studienarm Linzagolix 200 mg die Studie aufgrund eines *UE* ab. Im Kontrollarm hatten 7 % der Patientinnen (7/105) ein *UE*, das zum Therapieabbruch führte. Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich kein signifikanter Unterschied, und zwar unabhängig von der gewählten Dosierung.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse zu Gesamtraten der *UE* verschiedener Schweregrade sowie in Bezug auf *UE*, die zum Therapieabbruch führten, keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und den Kontrollarm innerhalb von 24 Wochen. Schwere und schwerwiegende *UE* traten insgesamt nur selten auf (< 10% und < 5 %).

Die Auswertungen des SAF nach 24 Wochen und die deskriptiven Werte des Woche 52 SAF nach 52 Wochen zeigen konsistent, dass eine Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen ein zu Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil aufweist. Insbesondere war im Vergleich zum Kontrollarm die Rate an schweren oder schwerwiegenden UE nicht erhöht, schwere oder schwerwiegende UE traten insgesamt nur selten auf (< 10 %).

Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT

Tabelle 4-72: Ergebnisse für *Jegliche UE nach MedDRA SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
Nach 24 Wochen (SAF)						
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Jegliche UE						
PRIMROSE 2	100 mg	20/99 (20 %)	14/105 (13 %)	1,64 [0,77; 3,47]	0,07 [-0,04; 0,17]	1,08 [0,96; 1,23] p=0,1956
	100 mg + ABT	12/102 (12 %)		0,86 [0,38; 1,96]	-0,02 [-0,11; 0,08]	0,98 [0,89; 1,09] p=0,7239
	200 mg + ABT	11/101 (11 %)		0,80 [0,34; 1,84]	-0,02 [-0,12; 0,07]	0,97 [0,88; 1,08] p=0,5920
	200 mg	5/104 (5 %)		0,33 [0,11; 0,96]	-0,08 [-0,17; -0,00]	0,91 [0,84; 0,99] p=0,0340
PT: Anämie – Jegliche UE						
PRIMROSE 2	100 mg	19/99 (19 %)	11/105 (10 %)	2,02 [0,91; 4,52]	0,09 [-0,01; 0,19]	1,11 [0,99; 1,24] p=0,0825
	100 mg + ABT	10/102 (10 %)		0,92 [0,37; 2,26]	-0,01 [-0,10; 0,08]	0,99 [0,91; 1,09] p=0,8555
	200 mg + ABT	9/101 (9 %)		0,83 [0,33; 2,09]	-0,02 [-0,10; 0,07]	0,98 [0,90; 1,07] p=0,6899
	200 mg	4/104 (4 %)		0,34 [0,11; 1,12]	-0,07 [-0,15; 0,01]	0,93 [0,86; 1,00] p=0,0665
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	7/100 (7 %)	10/104 (10 %)	0,70 [0,25; 1,93]	-0,03 [-0,11; 0,05]	0,97 [0,89; 1,05] p=0,4950
	100 mg + ABT	14/109 (13 %)		1,39 [0,59; 3,30]	0,03 [-0,05; 0,12]	1,04 [0,94; 1,14] p=0,4524

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
	200 mg + ABT	10/106 (9 %)		0,97 [0,39; 2,43]	-0,00 [-0,09; 0,08]	1,00 [0,91; 1,09] p=0,9475
	200 mg	15/107 (14 %)		1,55 [0,66; 3,64]	0,04 [-0,04; 0,13]	1,05 [0,95; 1,16] p=0,3159
PRIMROSE 2	100 mg	3/99 (3 %)	3/105 (3 %)	1,05 [0,21; 5,36]	0,00 [-0,06; 0,07]	1,00 [0,95; 1,05] p=0,9492
	100 mg + ABT	12/102 (12 %)		4,62 [1,26; 16,92]	0,09 [0,01; 0,17]	1,10 [1,02; 1,19] p=0,0126
	200 mg + ABT	3/101 (3 %)		1,03 [0,20; 5,24]	0,00 [-0,06; 0,06]	1,00 [0,95; 1,05] p=0,9699
	200 mg	8/104 (8 %)		2,82 [0,73; 10,94]	0,05 [-0,02; 0,12]	1,05 [0,99; 1,12] p=0,1227
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	4/100 (4 %)	8/104 (8 %)	0,50 [0,14; 1,72]	-0,04 [-0,11; 0,03]	0,96 [0,90; 1,03] p=0,2650
	100 mg + ABT	6/109 (6 %)		0,71 [0,24; 2,08]	-0,02 [-0,10; 0,05]	0,98 [0,91; 1,05] p=0,5213
	200 mg + ABT	10/106 (9 %)		1,25 [0,47; 3,29]	0,02 [-0,06; 0,10]	1,02 [0,94; 1,11] p=0,6552
	200 mg	7/107 (7 %)		0,83 [0,29; 2,39]	-0,01 [-0,09; 0,06]	0,99 [0,92; 1,06] p=0,7343
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	24/100 (24 %)	15/104 (14 %)	1,88 [0,92; 3,85]	0,10 [-0,01; 0,20]	1,13 [0,98; 1,29] p=0,0834
	100 mg + ABT	14/109 (13 %)		0,88 [0,40; 1,93]	-0,02 [-0,11; 0,08]	0,98 [0,88; 1,09] p=0,7457
	200 mg + ABT	21/106 (20 %)		1,44 [0,70; 3,00]	0,05 [-0,05; 0,15]	1,06 [0,94; 1,20] p=0,3239

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

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
	200 mg	14/107 (13 %)		0,90 [0,41; 1,97]	-0,01 [-0,11; 0,08]	0,99 [0,89; 1,10] p=0,7897
PRIMROSE 2	100 mg	5/99 (5 %)	7/105 (7 %)	0,76 [0,23; 2,50]	-0,01 [-0,09; 0,05]	0,98 [0,92; 1,05] p=0,6502
	100 mg + ABT	7/102 (7 %)		1,03 [0,35; 3,01]	0,00 [-0,07; 0,08]	1,00 [0,93; 1,08] p=0,9617
	200 mg + ABT	12/101 (12 %)		1,97 [0,73; 5,30]	0,05 [-0,03; 0,14]	1,06 [0,97; 1,16] p=0,1761
	200 mg	11/104 (11 %)		1,64 [0,61; 4,41]	0,04 [-0,04; 0,12]	1,04 [0,96; 1,13] p=0,3282
SOC: Untersuchungen – Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	13/100 (13 %)	17/104 (16 %)	0,77 [0,35; 1,68]	-0,03 [-0,13; 0,07]	0,96 [0,86; 1,08] p=0,5040
	100 mg + ABT	12/109 (11 %)		0,63 [0,28; 1,39]	-0,05 [-0,15; 0,04]	0,94 [0,84; 1,05] p=0,2483
	200 mg + ABT	14/106 (13 %)		0,79 [0,37; 1,72]	-0,03 [-0,13; 0,07]	0,97 [0,87; 1,08] p=0,5601
	200 mg	14/107 (13 %)		0,75 [0,34; 1,65]	-0,03 [-0,13; 0,06]	0,96 [0,86; 1,07] p=0,4767
PRIMROSE 2	100 mg	12/99 (12 %)	6/105 (6 %)	2,27 [0,82; 6,27]	0,06 [-0,02; 0,15]	1,07 [0,98; 1,17] p=0,1078
	100 mg + ABT	4/102 (4 %)		0,67 [0,18; 2,44]	-0,02 [-0,09; 0,05]	0,98 [0,92; 1,04] p=0,5386
	200 mg + ABT	9/101 (9 %)		1,61 [0,56; 4,68]	0,03 [-0,05; 0,11]	1,04 [0,96; 1,12] p=0,3752
	200 mg	10/104 (10 %)		1,75 [0,61; 5,02]	0,04 [-0,04; 0,12]	1,04 [0,96; 1,13] p=0,2932

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

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
SOC: Erkrankungen des Nervensystems – Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	13/100 (13 %)	11/104 (11 %)	1,27 [0,54; 3,01]	0,02 [-0,07; 0,12]	1,03 [0,93; 1,14] p=0,5845
	100 mg + ABT	16/109 (15 %)		1,45 [0,64; 3,32]	0,04 [-0,05; 0,13]	1,05 [0,95; 1,16] p=0,3743
	200 mg + ABT	12/106 (11 %)		1,08 [0,45; 2,56]	0,01 [-0,08; 0,09]	1,01 [0,92; 1,11] p=0,8663
	200 mg	15/107 (14 %)		1,37 [0,60; 3,14]	0,03 [-0,06; 0,13]	1,04 [0,94; 1,15] p=0,4525
PRIMROSE 2	100 mg	6/99 (6 %)	8/105 (8 %)	0,80 [0,27; 2,37]	-0,01 [-0,09; 0,06]	0,98 [0,91; 1,06] p=0,6839
	100 mg + ABT	5/102 (5 %)		0,62 [0,20; 1,92]	-0,03 [-0,10; 0,05]	0,97 [0,90; 1,04] p=0,3975
	200 mg + ABT	9/101 (9 %)		1,23 [0,45; 3,39]	0,02 [-0,06; 0,09]	1,02 [0,94; 1,10] p=0,6925
	200 mg	14/104 (13 %)		1,83 [0,74; 4,51]	0,06 [-0,03; 0,15]	1,07 [0,97; 1,17] p=0,1767
PT: Kopfschmerzen – Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	8/100 (8 %)	6/104 (6 %)	1,43 [0,48; 4,30]	0,02 [-0,05; 0,10]	1,02 [0,95; 1,10] p=0,5251
	100 mg + ABT	6/109 (6 %)		0,95 [0,30; 3,04]	-0,00 [-0,07; 0,06]	1,00 [0,93; 1,06] p=0,9283
	200 mg + ABT	9/106 (8 %)		1,50 [0,51; 4,35]	0,03 [-0,05; 0,10]	1,03 [0,96; 1,11] p=0,4589
	200 mg	11/107 (10 %)		1,86 [0,66; 5,23]	0,04 [-0,03; 0,12]	1,05 [0,97; 1,14] p=0,2329

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
PRIMROSE 2	100 mg	4/99 (4 %)	6/105 (6 %)	0,69 [0,19; 2,52]	-0,02 [-0,09; 0,05]	0,98 [0,92; 1,05] p=0,5722
	100 mg + ABT	5/102 (5 %)		0,86 [0,25; 2,92]	-0,01 [-0,08; 0,06]	0,99 [0,93; 1,06] p=0,8102
	200 mg + ABT	7/101 (7 %)		1,23 [0,40; 3,77]	0,01 [-0,06; 0,09]	1,01 [0,94; 1,09] p=0,7123
	200 mg	14/104 (13 %)		2,61 [0,96; 7,10]	0,08 [-0,01; 0,17]	1,09 [1,00; 1,19] p=0,0537
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	9/100 (9 %)	7/104 (7 %)	1,37 [0,49; 3,84]	0,02 [-0,05; 0,10]	1,02 [0,95; 1,11] p=0,5512
	100 mg + ABT	14/109 (13 %)		2,05 [0,79; 5,31]	0,06 [-0,02; 0,14]	1,07 [0,98; 1,17] p=0,1348
	200 mg + ABT	14/106 (13 %)		2,08 [0,81; 5,34]	0,06 [-0,02; 0,15]	1,07 [0,98; 1,18] p=0,1193
	200 mg	10/107 (9 %)		1,43 [0,52; 3,91]	0,03 [-0,05; 0,10]	1,03 [0,95; 1,11] p=0,4842
PRIMROSE 2	100 mg	10/99 (10 %)	9/105 (9 %)	1,21 [0,48; 3,06]	0,02 [-0,07; 0,10]	1,02 [0,93; 1,11] p=0,6903
	100 mg + ABT	10/102 (10 %)		1,18 [0,46; 3,03]	0,01 [-0,07; 0,10]	1,01 [0,93; 1,11] p=0,7382
	200 mg + ABT	11/101 (11 %)		1,31 [0,53; 3,27]	0,02 [-0,06; 0,11]	1,03 [0,94; 1,13] p=0,5581
	200 mg	13/104 (13 %)		1,51 [0,62; 3,69]	0,04 [-0,05; 0,12]	1,04 [0,95; 1,15] p=0,3669

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

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes – Jegliche UE						
PRIMROSE 2	100 mg	5/99 (5 %)	3/105 (3 %)	1,80 [0,42; 7,73]	0,02 [-0,04; 0,09]	1,02 [0,97; 1,08] p=0,4270
	100 mg + ABT	1/102 (1 %)		0,34 [0,03; 3,33]	-0,02 [-0,08; 0,04]	0,98 [0,94; 1,02] p=0,3336
	200 mg + ABT	2/101 (2 %)		0,68 [0,11; 4,17]	-0,01 [-0,07; 0,05]	0,99 [0,95; 1,03] p=0,6763
	200 mg	10/104 (10 %)		3,67 [0,98; 13,78]	0,07 [-0,00; 0,15]	1,08 [1,00; 1,15] p=0,0412
SOC: Gefäßerkrankungen – Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	11/100 (11 %)	10/104 (10 %)	1,17 [0,47; 2,89]	0,01 [-0,07; 0,10]	1,02 [0,93; 1,11] p=0,7403
	100 mg + ABT	9/109 (8 %)		0,84 [0,33; 2,17]	-0,01 [-0,10; 0,07]	0,99 [0,91; 1,07] p=0,7266
	200 mg + ABT	11/106 (10 %)		1,10 [0,45; 2,73]	0,01 [-0,08; 0,09]	1,01 [0,92; 1,11] p=0,8308
	200 mg	41/107 (38 %)		5,89 [2,75; 12,61]	0,29 [0,17; 0,39]	1,46 [1,25; 1,72] p<0,0001
PRIMROSE 2	100 mg	15/99 (15 %)	6/105 (6 %)	2,92 [1,08; 7,90]	0,10 [0,01; 0,19]	1,11 [1,01; 1,22] p=0,0257
	100 mg + ABT	13/102 (13 %)		2,34 [0,85; 6,48]	0,07 [-0,01; 0,15]	1,08 [0,99; 1,18] p=0,0884
	200 mg + ABT	14/101 (14 %)		2,65 [0,97; 7,24]	0,08 [0,00; 0,17]	1,10 [1,00; 1,20] p=0,0462
	200 mg	36/104 (35 %)		9,05 [3,50; 23,40]	0,29 [0,18; 0,39]	1,44 [1,24; 1,66] p<0,0001

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

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Hitzewallungen – Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	6/100 (6 %)	7/104 (7 %)	0,89 [0,29; 2,73]	-0,01 [-0,08; 0,07]	0,99 [0,92; 1,07] p=0,8351
	100 mg + ABT	3/109 (3 %)		0,39 [0,10; 1,56]	-0,04 [-0,11; 0,03]	0,96 [0,90; 1,02] p=0,1708
	200 mg + ABT	6/106 (6 %)		0,82 [0,27; 2,54]	-0,01 [-0,08; 0,06]	0,99 [0,92; 1,06] p=0,7337
	200 mg	38/107 (36 %)		7,56 [3,20; 17,88]	0,29 [0,18; 0,39]	1,45 [1,24; 1,68] p<0,0001
PRIMROSE 2	100 mg	14/99 (14 %)	4/105 (4 %)	4,12 [1,31; 13,00]	0,10 [0,03; 0,19]	1,12 [1,03; 1,22] p=0,0096
	100 mg + ABT	8/102 (8 %)		2,09 [0,62; 7,09]	0,04 [-0,03; 0,12]	1,04 [0,97; 1,12] p=0,2213
	200 mg + ABT	13/101 (13 %)		3,71 [1,17; 11,83]	0,09 [0,02; 0,18]	1,10 [1,02; 1,20] p=0,0185
	200 mg	33/104 (32 %)		12,12 [4,02; 36,48]	0,28 [0,18; 0,37]	1,41 [1,23; 1,61] p<0,0001
Nach 52 Wochen (Woche 52 SAF)						
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Jegliche UE						
PRIMROSE 2	100 mg	15/79 (19 %)	-	-	-	-
	100 mg + ABT	10/81 (12 %)				
	200 mg + ABT	9/84 (11 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	6/87 (7 %)				

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Anämie – Jegliche UE						
PRIMROSE 2	100 mg	14/79 (18 %)	-	-	-	-
	100 mg + ABT	10/81 (12 %)				
	200 mg + ABT	7/84 (8 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	5/87 (6 %)				
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	6/62 (10 %)	5/31 ^d (16 %)	-	-	-
	100 mg + ABT	12/65 (18 %)				
	200 mg + ABT	11/70 (16 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	13/74 (18 %)				
PRIMROSE 2	100 mg	3/79 (4 %)	-	-	-	-
	100 mg + ABT	9/81 (11 %)				
	200 mg + ABT	4/84 (5 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	4/87 (5 %)				
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	3/62 (5 %)	2/31 ^d (6 %)	-	-	-
	100 mg + ABT	3/65 (5 %)				
	200 mg + ABT	10/70 (14 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	5/74 (7 %)				

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	24/62 (39 %)	10/31 ^d (32 %)	-	-	-
	100 mg + ABT	18/65 (28 %)				
	200 mg + ABT	22/70 (31 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	19/74 (26 %)				
PRIMROSE 2	100 mg	11/79 (14 %)	-	-	-	-
	100 mg + ABT	12/81 (15 %)				
	200 mg + ABT	14/84 (17 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	12/87 (14 %)				
PT: Nasopharyngitis – Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	5/62 (8 %)	7/31 ^d (23 %)	-	-	-
	100 mg + ABT	1/65 (2 %)				
	200 mg + ABT	4/70 (6 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	2/74 (3 %)				
SOC: Untersuchungen – Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	16/62 (26 %)	6/31 ^d (19 %)	-	-	-
	100 mg + ABT	13/65 (20 %)				
	200 mg + ABT	14/70 (20 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	16/74 (22 %)				

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
PRIMROSE 2	100 mg	14/79 (18 %)	-	-	-	-
	100 mg + ABT	4/81 (5 %)				
	200 mg + ABT	10/84 (12 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	9/87 (10 %)				
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen – Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	6/62 (10 %)	6/31 ^d (19 %)	-	-	-
	100 mg + ABT	7/65 (11 %)				
	200 mg + ABT	8/70 (11 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	7/74 (9 %)				
PRIMROSE 2	100 mg	4/79 (5 %)	-	-	-	-
	100 mg + ABT	6/81 (7 %)				
	200 mg + ABT	7/84 (8 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	13/87 (15 %)				
PT: Arthralgie – Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	0/62 (0 %)	4/31 ^d (13 %)	-	-	-
	100 mg + ABT	2/65 (3 %)				
	200 mg + ABT	1/70 (1 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	2/74 (3 %)				

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
SOC: Erkrankungen des Nervensystems – Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	11/62 (18 %)	4/31 ^d (13 %)	-	-	-
	100 mg + ABT	8/65 (12 %)				
	200 mg + ABT	9/70 (13 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	8/74 (11 %)				
PRIMROSE 2	100 mg	5/79 (6 %)	-	-	-	-
	100 mg + ABT	6/81 (7 %)				
	200 mg + ABT	4/84 (5 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	11/87 (13 %)				
PT: Kopfschmerzen – Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	9/62 (15 %)	3/31 ^d (10 %)	-	-	-
	100 mg + ABT	2/65 (3 %)				
	200 mg + ABT	6/70 (9 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	6/74 (8 %)				
PRIMROSE 2	100 mg	4/79 (5 %)	-	-	-	-
	100 mg + ABT	5/81 (6 %)				
	200 mg + ABT	4/84 (5 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	10/87 (11 %)				

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	0/62 (0 %)	5/31 ^d (16 %)	-	-	-
	100 mg + ABT	1/65 (2 %)				
	200 mg + ABT	1/70 (1 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	2/74 (3 %)				
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	5/62 (8 %)	7/31 ^d (23 %)	-	-	-
	100 mg + ABT	8/65 (12 %)				
	200 mg + ABT	12/70 (17 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	18/74 (24 %)				
PRIMROSE 2	100 mg	10/79 (13 %)	-	-	-	-
	100 mg + ABT	10/81 (12 %)				
	200 mg + ABT	11/84 (13 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	16/87 (18 %)				
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes – Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	1/62 (2 %)	3/31 ^d (10 %)	-	-	-
	100 mg + ABT	4/65 (6 %)				
	200 mg + ABT	8/70 (11 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	6/74 (8 %)				

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
SOC: Gefäßerkrankungen – Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	10/62 (16 %)	6/31 ^d (19 %)	-	-	-
	100 mg + ABT	12/65 (18 %)				
	200 mg + ABT	12/70 (17 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	35/74 (47 %)				
PRIMROSE 2	100 mg	13/79 (16 %)	-	-	-	-
	100 mg + ABT	16/81 (20 %)				
	200 mg + ABT	14/84 (17 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	31/87 (36 %)				
PT: Hitzewallungen – Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	6/62 (10 %)	4/31 ^d (13 %)	-	-	-
	100 mg + ABT	3/65 (5 %)				
	200 mg + ABT	6/70 (9 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	32/74 (43 %)				
PRIMROSE 2	100 mg	13/79 (16 %)	-	-	-	-
	100 mg + ABT	8/81 (10 %)				
	200 mg + ABT	11/84 (13 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	28/87 (32 %)				

Studie	Linzagolix		Kontrollarm	Linzagolix vs. Kontrollarm		
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)			OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Hypertonie – Jegliche UE						
PRIMROSE 1	100 mg	4/62 (6 %)	2/31 ^d (6 %)	-	-	-
	100 mg + ABT	7/65 (11 %)				
	200 mg + ABT	4/70 (6 %)				
	200 mg → 200 mg + ABT	6/74 (8 %)				
<p>a: Odds Ratio und 95 %-KI basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Ein OR < 1 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>b: Risikodifferenz und 95 %-KI (Newcombe) basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Eine RD < 0 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>c: Relatives Risiko und 95 %-KI basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere). Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>d: Berücksichtigt wurden alle Patientinnen des Woche 52 SAF, die durchgängig, d. h. sowohl vor Woche 24 als auch nach Woche 24 der Behandlung mit Placebo zugeteilt waren. Patientinnen des Kontrollarms, die nach Woche 24 auf 200 mg Linzagolix + ABT wechselten, sind nicht berücksichtigt.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i>; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (4, 5, 9, 22)</p>						

In Tabelle 4-72 werden die Ergebnisse für den Endpunkt *Jegliche UE nach MedDRA SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm* für das SAF nach 24 Wochen und das Woche 52 SAF nach 52 Wochen dargestellt. Im Folgenden werden die signifikanten Ergebnisse beschrieben. Als signifikante SOC und PT werden diejenigen SOC und PT identifiziert, bei denen das Relative Risiko signifikant ist (p-Wert < 0,05).

Im SAF traten Ereignisse in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Jegliche UE* in der Studie PRIMROSE 1 im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg bei 5 % der Patientinnen (5/104) auf. Im Kontrollarm zeigte sich bei 13 % der Patientinnen (14/105) ein Ereignis. Beim Vergleich des Behandlungsarms Linzagolix 200 mg mit dem Kontrollarm ergibt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarms (RR = 0,91 [95 %-KI: 0,84; 0,99] p=0,0340).

In der Studie PRIMROSE 2 traten unerwünschte Ereignisse in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes – Jegliche UE* nach 24 Wochen im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT bei 12 % der Patientinnen (12/102) auf. Im Kontrollarm zeigten 3 % der Patientinnen (3/105) ein Ereignis. Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms Linzagolix 100 mg + ABT beim Vergleich mit dem Kontrollarm (RR = 1,10 [95 %-KI: 1,02; 1,19] p=0,0126).

Ereignisse in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes – Jegliche UE* traten nach 24 Wochen in der Studie PRIMROSE 2 bei 10 % der Patientinnen (10/104) im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg und im Kontrollarm bei 3 % der Patientinnen (3/105) auf. Beim Vergleich des Behandlungsarms Linzagolix 200 mg mit dem Kontrollarm ergibt sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms (RR = 1,08 [95 %-KI: 1,00; 1,15] p=0,0412).

Ereignisse der SOC *Gefäßkrankungen – Jegliche UE* traten in der Studie PRIMROSE 1 im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg bei 38 % der Patientinnen (41/107) und im Kontrollarm bei 10 % der Patientinnen (10/104) auf. Beim Vergleich des Behandlungsarms Linzagolix 200 mg mit dem Kontrollarm ergibt sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms (RR = 1,46 [95 %-KI: 1,25; 1,72] p<0,0001). In der Studie PRIMROSE 2 traten in dieser SOC im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg bei 15 % der Patientinnen (15/99), im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT bei 14 % der Patientinnen (14/101), im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg bei 35 % der Patientinnen (36/104) und im Kontrollarm bei 6 % der Patientinnen (6/105) ein UE auf. Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlungsarme Linzagolix 100 mg, Linzagolix 200 mg + ABT und Linzagolix 200 mg (Linzagolix 100 mg: RR = 1,11 [95 %-KI: 1,01; 1,22] p=0,0257; Linzagolix 200 mg + ABT: RR = 1,10 [95 %-KI: 1,00; 1,20] p=0,0462; Linzagolix 200 mg: RR = 1,44 [95 %-KI: 1,24; 1,66] p<0,0001).

Ereignisse in der PT *Hitzewallungen – Jegliche UE* nach 24 Wochen traten in der Studie PRIMROSE 1 im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg bei 36 % der Patientinnen (38/107) und im Kontrollarm bei 7 % der Patientinnen (7/104) auf. Beim Vergleich des Behandlungsarms Linzagolix 200 mg mit dem Kontrollarm ergibt sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms (RR = 1,45 [95 %-KI: 1,24; 1,68] p<0,0001). In der Studie PRIMROSE 2 traten in dieser PT im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg bei 14 % der Patientinnen (14/99), im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT bei 13 % der Patientinnen (13/101), im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg bei 32 % der Patientinnen (33/104) und im Kontrollarm bei 4 % der Patientinnen (4/105) ein UE auf. Beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlungsarme Linzagolix 100 mg, Linzagolix 200 mg + ABT und Linzagolix 200 mg (Linzagolix 100 mg: RR = 1,12 [95 %-KI: 1,03; 1,22] p=0,0096; Linzagolix 200 mg + ABT: RR = 1,10 [95 %-KI: 1,02; 1,20] p=0,0185; Linzagolix 200 mg: RR = 1,41 [95 %-KI: 1,23; 1,61] p<0,0001).

Die Auswertungen des SAF nach 24 Wochen und die deskriptiven Werte des Woche 52 SAF nach 52 Wochen zeigen für beide Studien konsistent, dass eine Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen ein zu Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil aufweist. Bei Betrachtung der *Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT* zeigten sich lediglich vereinzelt statistisch signifikante oder numerische Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Linzagolix.

Für die SUE und die schweren UE hat kein PT oder SOC die erforderliche Inzidenz von 5 % in einer Behandlungsgruppe gezeigt.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen nach MedRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)				
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg + ABT	Linzagolix 200 mg + ABT	Linzagolix 200 mg (→ 200 mg + ABT)	Kontrollarm
Nach 24 Wochen (SAF)					
SOC: Untersuchung – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	2/100 (2,0 %)	3/109 (2,8 %)	0/107 (0,0 %)	3/106 (2,8 %)	3/104 (2,9 %)
PRIMROSE 2	1/99 (1,0 %)	1/102 (1,0 %)	1/101 (1,0 %)	2/104 (1,9 %)	3/105 (2,9 %)
PT: Knochenmineraldichte erniedrigt – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	3/109 (2,8 %)	0/107 (0,0 %)	1/106 (0,9 %)	1/104 (1,0 %)
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	1/100 (1,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	0/106 (0,0 %)	1/104 (1,0 %)
PRIMROSE 2	1/99 (1,0 %)	1/102 (1,0 %)	0/101 (0,0 %)	1/104 (1,0 %)	3/105 (2,9 %)
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	0/106 (0,0 %)	1/104 (1,0 %)
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	1/102 (1,0 %)	0/101 (0,0 %)	1/104 (1,0 %)	1/105 (1,0 %)
PT: Glukose im Blut anormal – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	1/106 (0,9 %)	0/104 (0,0 %)
PT: Hypertonie – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	1/106 (0,9 %)	0/104 (0,0 %)
PT: Erhöhte Leberenzyme – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	1/100 (1,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	0/106 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)
PT: Werte des Leberfunktionstests erhöht – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	1/106 (0,9 %)	0/104 (0,0 %)
PT: Aspartataminotransferase erhöht – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	0/102 (0,0 %)	1/101 (1,0 %)	1/104 (1,0 %)	1/105 (1,0 %)

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

Studie	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)				
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg + ABT	Linzagolix 200 mg + ABT	Linzagolix 200 mg (→ 200 mg + ABT)	Kontrollarm
PT: Transaminasen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	0/102 (0,0 %)	0/101 (0,0 %)	1/104 (1,0 %)	0/105 (0,0 %)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	1/100 (1,0 %)	2/109 (1,8 %)	1/107 (0,9 %)	4/106 (3,8 %)	3/104 (2,9 %)
PRIMROSE 2	1/99 (1,0 %)	1/102 (1,0 %)	2/101 (2,0 %)	3/104 (2,9 %)	2/105 (1,9 %)
PT: Kopfschmerzen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	1/109 (0,9 %)	1/107 (0,9 %)	2/106 (1,9 %)	2/104 (1,9 %)
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	1/102 (1,0 %)	1/101 (1,0 %)	2/104 (1,9 %)	1/105 (1,0 %)
PT: Migräne – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	1/100 (1,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	1/106 (0,9 %)	1/104 (1,0 %)
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	0/102 (0,0 %)	0/101 (0,0 %)	1/104 (1,0 %)	1/105 (1,0 %)
PT: Benommenheit – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	1/106 (0,9 %)	0/104 (0,0 %)
PRIMROSE 2	1/99 (1,0 %)	0/102 (0,0 %)	1/101 (1,0 %)	0/104 (0,0 %)	0/105 (0,0 %)
PT: Dysarthrie – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	1/106 (0,9 %)	0/104 (0,0 %)
PT: Gedächtnisschwäche – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	1/106 (0,9 %)	0/104 (0,0 %)
PT: Parästhesien – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	1/109 (0,9 %)	0/107 (0,0 %)	0/106 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)
PT: Tremor – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	1/106 (0,9 %)	0/104 (0,0 %)

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

Studie	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)				
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg + ABT	Linzagolix 200 mg + ABT	Linzagolix 200 mg (→ 200 mg + ABT)	Kontrollarm
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	1/100 (1,0 %)	4/109 (3,7 %)	5/107 (4,7 %)	0/106 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)
PRIMROSE 2	2/99 (2,0 %)	2/102 (2,0 %)	1/101 (1,0 %)	3/104 (2,9 %)	0/105 (0,0 %)
PT: Zwischenblutung – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	1/109 (0,9 %)	2/107 (1,9 %)	0/106 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	1/102 (1,0 %)	0/101 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)	0/105 (0,0 %)
PT: unregelmäßiger Zyklus – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	2/107 (1,9 %)	0/106 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)
PT: Vaginale Blutung – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	2/109 (1,8 %)	0/107 (0,0 %)	0/106 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)
PRIMROSE 2	1/99 (1,0 %)	0/102 (0,0 %)	0/101 (0,0 %)	1/104 (1,0 %)	0/105 (0,0 %)
PT: Menopausale Symptome – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	1/107 (0,9 %)	0/106 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)
PT: Vulvovaginale Trockenheit– UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	1/109 (0,9 %)	0/107 (0,0 %)	0/106 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)
PT: Schmerzen im Vulvovaginalbereich – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	1/100 (1,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	0/106 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)
PT: Beckenschmerzen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	1/99 (1,0 %)	0/102 (0,0 %)	1/101 (1,0 %)	1/104 (1,0 %)	0/105 (0,0 %)
PT: Menorrhagie – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	1/102 (1,0 %)	0/101 (0,0 %)	1/104 (1,0 %)	0/105 (0,0 %)
SOC: Gefäßerkrankungen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	1/100 (1,0 %)	0/109 (0,0 %)	2/107 (1,9 %)	2/106 (1,9 %)	0/104 (0,0 %)

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

Studie	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)				
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg + ABT	Linzagolix 200 mg + ABT	Linzagolix 200 mg (→ 200 mg + ABT)	Kontrollarm
PRIMROSE 2	2/99 (2,0 %)	1/102 (1,0 %)	1/101 (1,0 %)	3/104 (2,9 %)	2/105 (1,9 %)
PT: Hitzewallungen - UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	1/107 (0,9 %)	2/106 (1,9 %)	0/104 (0,0 %)
PRIMROSE 2	1/99 (1,0 %)	1/102 (1,0 %)	1/101 (1,0 %)	3/104 (2,9 %)	2/105 (1,9 %)
PT: Hypertonie – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	1/100 (1,0 %)	0/109 (0,0 %)	1/107 (0,9 %)	0/106 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)
PRIMROSE 2	1/99 (1,0 %)	0/102 (0,0 %)	0/101 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)	0/105 (0,0 %)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	1/109 (0,9 %)	1/107 (0,9 %)	2/106 (1,9 %)	0/104 (0,0 %)
PRIMROSE 2	2/99 (2,0 %)	1/102 (1,0 %)	1/101 (1,0 %)	2/104 (1,9 %)	1/105 (1,0 %)
PT: Übelkeit - UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	1/109 (0,9 %)	1/107 (0,9 %)	2/106 (1,9 %)	0/104 (0,0 %)
PRIMROSE 2	1/99 (1,0 %)	0/102 (0,0 %)	0/101 (0,0 %)	2/104 (1,9 %)	0/105 (0,0 %)
PT: Oberbauchschmerzen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	1/109 (0,9 %)	0/107 (0,0 %)	0/106 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)
PT: Erbrechen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	1/99 (1,0 %)	0/102 (0,0 %)	0/101 (0,0 %)	2/104 (1,9 %)	0/105 (0,0 %)
PT: Blähungen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	1/102 (1,0 %)	0/101 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)	1/105 (1,0 %)
PT: Diarrhoe – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	2/99 (2,0 %)	0/102 (0,0 %)	0/101 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)	0/105 (0,0 %)
PT: Flatulenz – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	0/102 (0,0 %)	1/101 (1,0 %)	0/104 (0,0 %)	0/105 (0,0 %)

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

Studie	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)				
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg + ABT	Linzagolix 200 mg + ABT	Linzagolix 200 mg (→ 200 mg + ABT)	Kontrollarm
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	1/109 (0,9 %)	0/107 (0,0 %)	2/106 (1,9 %)	1/104 (1,0 %)
PRIMROSE 2	1/99 (1,0 %)	0/102 (0,0 %)	1/101 (1,0 %)	1/104 (1,0 %)	1/105 (1,0 %)
PT: Fatigue - UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	1/109 (0,9 %)	0/107 (0,0 %)	1/106 (0,9 %)	1/104 (1,0 %)
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	0/102 (0,0 %)	0/101 (0,0 %)	1/104 (1,0 %)	0/105 (0,0 %)
PT: Schmerzen– UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	1/106 (0,9 %)	0/104 (0,0 %)
PT: Schüttelfrost – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	1/99 (1,0 %)	0/102 (0,0 %)	0/101 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)	0/105 (0,0 %)
PT: Hunger – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	0/102 (0,0 %)	0/101 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)	1/105 (1,0 %)
PT: Periphere Schwellung – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	0/102 (0,0 %)	1/101 (1,0 %)	0/104 (0,0 %)	0/105 (0,0 %)
SOC: Herzerkrankungen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	1/106 (0,9 %)	2/104 (1,9 %)
PRIMROSE 2	1/99 (1,0 %)	0/102 (0,0 %)	0/101 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)	0/105 (0,0 %)
PT: Akuter Myokardinfarkt - UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	0/106 (0,0 %)	1/104 (1,0 %)
PT: Erkrankungen der Koronararterien – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	0/106 (0,0 %)	1/104 (1,0 %)
PT: Ischämische Kardiomyopathie - UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	0/106 (0,0 %)	1/104 (1,0 %)

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

Studie	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)				
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg + ABT	Linzagolix 200 mg + ABT	Linzagolix 200 mg (→ 200 mg + ABT)	Kontrollarm
PT: Tachykardie – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	1/106 (0,9 %)	0/104 (0,0 %)
PT: Palpitationen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	1/99 (1,0 %)	0/102 (0,0 %)	0/101 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)	0/105 (0,0 %)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	1/100 (1,0 %)	0/109 (0,0 %)	1/107 (0,9 %)	1/106 (0,9 %)	0/104 (0,0 %)
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	0/102 (0,0 %)	1/101 (1,0 %)	0/104 (0,0 %)	0/105 (0,0 %)
PT: Hepatitis C - UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	1/106 (0,9 %)	0/104 (0,0 %)
PT: Pharyngitis – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	1/107 (0,9 %)	0/106 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)
PT: Pyelonephritis (Nierenbeckenentzündung) - UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	1/100 (1,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	0/106 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)
PT: Sepsis – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	1/100 (1,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	0/106 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)
PT: Virale Infektion – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	0/102 (0,0 %)	1/101 (1,0 %)	0/104 (0,0 %)	0/105 (0,0 %)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	1/109 (0,9 %)	0/107 (0,0 %)	0/106 (0,0 %)	2/104 (1,9 %)
PRIMROSE 2	1/99 (1,0 %)	1/102 (1,0 %)	2/101 (2,0 %)	0/104 (0,0 %)	2/105 (1,9 %)
PT: Osteopenie - UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	1/109 (0,9 %)	0/107 (0,0 %)	0/106 (0,0 %)	1/104 (1,0 %)

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

Studie	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)				
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg + ABT	Linzagolix 200 mg + ABT	Linzagolix 200 mg (→ 200 mg + ABT)	Kontrollarm
PT: Arthralgie – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	0/106 (0,0 %)	1/104 (1,0 %)
PRIMROSE 2	1/99 (1,0 %)	0/102 (0,0 %)	1/101 (1,0 %)	0/104 (0,0 %)	0/105 (0,0 %)
PT: Knochenschmerzen - UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	1/102 (1,0 %)	0/101 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)	0/105 (0,0 %)
PT: Gelenkschwellung- UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	0/102 (0,0 %)	0/101 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)	1/105 (1,0 %)
PT: Osteoporose - UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	0/102 (0,0 %)	1/101 (1,0 %)	0/104 (0,0 %)	0/105 (0,0 %)
PT: Schmerzen in den Extremitäten - UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	0/102 (0,0 %)	0/101 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)	1/105 (1,0 %)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	1/109 (0,9 %)	0/107 (0,0 %)	2/106 (1,9 %)	0/104 (0,0 %)
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	0/102 (0,0 %)	1/101 (1,0 %)	1/104 (1,0 %)	0/105 (0,0 %)
PT: Angst - UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	2/106 (1,9 %)	0/104 (0,0 %)
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	0/102 (0,0 %)	1/101 (1,0 %)	1/104 (1,0 %)	0/105 (0,0 %)
PT: Depression – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	1/106 (0,9 %)	0/104 (0,0 %)
PT: emotionale Störung – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	1/109 (0,9 %)	0/107 (0,0 %)	0/106 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)

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

Studie	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)				
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg + ABT	Linzagolix 200 mg + ABT	Linzagolix 200 mg (→ 200 mg + ABT)	Kontrollarm
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	1/100 (1,0 %)	1/109 (0,9 %)	0/107 (0,0 %)	0/106 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	1/102 (1,0 %)	0/101 (0,0 %)	1/104 (1,0 %)	0/105 (0,0 %)
PT: Hämangiom der Leber - UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	1/100 (1,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	0/106 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)
PT: Uterusleiomyom – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	1/109 (0,9 %)	0/107 (0,0 %)	0/106 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	1/102 (1,0 %)	0/101 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)	0/105 (0,0 %)
PT: Brustkrebs - UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	0/102 (0,0 %)	0/101 (0,0 %)	1/104 (1,0 %)	0/104 (0,0 %)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	2/100 (2,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	0/106 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)
PT: Pleuraerguss - UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	1/100 (1,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	0/106 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)
PT: Lungenembolie – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	1/100 (1,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	0/106 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)
SOC: Augenerkrankungen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	1/106 (0,9 %)	0/104 (0,0 %)
PT: Verschwommene Sicht - UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	0/107 (0,0 %)	1/106 (0,9 %)	0/104 (0,0 %)
SOC: Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	1/107 (0,9 %)	0/106 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)

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

Studie	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)				
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg + ABT	Linzagolix 200 mg + ABT	Linzagolix 200 mg (→ 200 mg + ABT)	Kontrollarm
PT: Traumatische Fraktur - UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/100 (0,0 %)	0/109 (0,0 %)	1/107 (0,9 %)	0/106 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	1/102 (1,0 %)	0/101 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)	0/105 (0,0 %)
PT: Anämie - UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	1/102 (1,0 %)	0/101 (0,0 %)	0/104 (0,0 %)	0/105 (0,0 %)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	0/102 (0,0 %)	0/101 (0,0 %)	1/104 (1,0 %)	0/105 (0,0 %)
PT: Nächtliches Schwitzen - UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/99 (0,0 %)	0/102 (0,0 %)	0/101 (0,0 %)	1/104 (1,0 %)	0/105 (0,0 %)
Nach 52 Wochen (Woche 52 SAF)					
SOC: Untersuchung – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	2/62 (3,2 %)	4/65 (6,2 %)	0/70 (0,0 %)	2/74 (2,7 %)	1/31 ^a (3,2 %)
PRIMROSE 2	2/79 (2,5 %)	0/81 (0,0 %)	1/84 (1,2 %)	1/87 (1,1 %)	-
PT: Knochenmineraldichte erniedrigt – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	1/62 (1,6 %)	4/65 (6,2 %)	0/70 (0,0 %)	2/74 (2,7 %)	1/31 ^a (3,2 %)
PRIMROSE 2	2/79 (2,5 %)	0/81 (0,0 %)	1/84 (1,2 %)	1/87 (1,1 %)	-
PT: Hämoglobin erniedrigt – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	1/62 (1,6 %)	0/65 (0,0 %)	0/70 (0,0 %)	0/74 (0,0 %)	0/31 ^a (0,0 %)
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	0/65 (0,0 %)	0/70 (0,0 %)	4/74 (5,4 %)	0/31 ^a (0,0 %)
PRIMROSE 2	2/79 (2,5 %)	1/81 (1,2 %)	0/84 (0,0 %)	2/87 (2,3 %)	-

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

Studie	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)				
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg + ABT	Linzagolix 200 mg + ABT	Linzagolix 200 mg (→ 200 mg + ABT)	Kontrollarm
PT: Beckenschmerzen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	0/65 (0,0 %)	0/70 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)	0/31 ^a (0,0 %)
PT: Zwischenblutung – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	0/65 (0,0 %)	0/70 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)	0/31 ^a (0,0 %)
PT: Vaginale Blutung – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	0/65 (0,0 %)	0/70 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)	0/31 ^a (0,0 %)
PRIMROSE 2	2/79 (2,5 %)	0/81 (0,0 %)	0/84 (0,0 %)	1/87 (1,1 %)	-
PT: Menorrhagie – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	0/65 (0,0 %)	0/70 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)	0/31 ^a (0,0 %)
PRIMROSE 2	0/79 (0,0 %)	0/81 (0,0 %)	0/84 (0,0 %)	0/87 (0,0 %)	-
PT: Menometrorrhagie – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/79 (0,0 %)	0/81 (0,0 %)	0/84 (0,0 %)	1/87 (1,1 %)	-
PT: Uterusblutung – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/79 (0,0 %)	1/81 (1,2 %)	0/84 (0,0 %)	0/87 (0,0 %)	-
SOC: Erkrankungen des Nervensystems – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	2/65 (3,1 %)	0/70 (0,0 %)	0/74 (0,0 %)	0/31 ^a (0,0 %)
PRIMROSE 2	0 (0,0 %)	1/81 (1,2 %)	0/84 (0,0 %)	0/87 (0,0 %)	-
PT: Kopfschmerzen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/79 (0,0 %)	1/81 (1,2 %)	0/84 (0,0 %)	0/87 (0,0 %)	-
PT: Hypoästhesie – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)	0/70 (0,0 %)	0/74 (0,0 %)	0/31 ^a (0,0 %)
PT: Parästhesien – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)	0/70 (0,0 %)	0/74 (0,0 %)	0/31 ^a (0,0 %)

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

Studie	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)				
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg + ABT	Linzagolix 200 mg + ABT	Linzagolix 200 mg (→ 200 mg + ABT)	Kontrollarm
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)	0/70 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)	0/31 ^a (0,0 %)
PRIMROSE 2	0/79 (0,0 %)	0/81 (0,0 %)	0/84 (0,0 %)	1/87 (1,1 %)	-
PT: Bronchitis – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)	0/70 (0,0 %)	0/74 (0,0 %)	0/31 ^a (0,0 %)
PT: Virale Pneumonie– UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	0/65 (0,0 %)	0/70 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)	0/31 (0,0 %)
PT: Akute Hepatitis C – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/79 (0,0 %)	0/81 (0,0 %)	0/84 (0,0 %)	1/87 (1,1 %)	-
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)	0/70 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)	0/31 ^a (0,0 %)
PRIMROSE 2	0/79 (0,0 %)	1/81 (1,2 %)	0/84 (0,0 %)	0/87 (0,0 %)	-
PT: Uterusleiomyom – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)	0/70 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)	0/31 ^a (0,0 %)
PT: Endometriales Adenokarzinom – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/79 (0,0 %)	1/81 (1,2 %)	0/84 (0,0 %)	0/87 (0,0 %)	-
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)	1/70 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)	1/31 ^a (3,2 %)
PRIMROSE 2	0/79 (0,0 %)	1/81 (1,2 %)	0/84 (0,0 %)	1/87 (1,1 %)	-
PT: Osteopenie – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)	0/70 (0,0 %)	0/74 (0,0 %)	1/31 ^a (3,2 %)

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

Studie	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)				
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg + ABT	Linzagolix 200 mg + ABT	Linzagolix 200 mg (→ 200 mg + ABT)	Kontrollarm
PT: Osteoporose – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	0/65 (0,0 %)	1/70 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)	0/31 ^a (0,0 %)
PT: Knochenverlust – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/79 (0,0 %)	1/81 (1,2 %)	0/84 (0,0 %)	1/87 (1,1 %)	-
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)	0/70 (0,0 %)	0/74 (0,0 %)	0/31 ^a (0,0 %)
PRIMROSE 2	1/79 (1,3 %)	0/81 (0,0 %)	0/84 (0,0 %)	0/87 (0,0 %)	-
PT: Anämie – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)	0/70 (0,0 %)	0/74 (0,0 %)	0/31 ^a (0,0 %)
PRIMROSE 2	1/79 (1,3 %)	0/81 (0,0 %)	0/84 (0,0 %)	0/87 (0,0 %)	-
SOC: Herzerkrankungen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)	0/70 (0,0 %)	0/74 (0,0 %)	0/31 ^a (0,0 %)
PRIMROSE 2	1/79 (1,3 %)	0/81 (0,0 %)	0/84 (0,0 %)	0/87 (0,0 %)	-
PT: Sinustachykardie – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)	0/70 (0,0 %)	0/74 (0,0 %)	0/31 ^a (0,0 %)
PT: Palpitationen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	1/79 (1,3 %)	0/81 (0,0 %)	0/84 (0,0 %)	0/87 (0,0 %)	-
SOC: Endokrine Erkrankungen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)	0/70 (0,0 %)	0/74 (0,0 %)	0/31 ^a (0,0 %)
PT: Raumforderung an der Schilddrüse – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)	0/70 (0,0 %)	0/74 (0,0 %)	0/31 ^a (0,0 %)
SOC: Augenerkrankungen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)	0/70 (0,0 %)	0/74 (0,0 %)	0/31 ^a (0,0 %)

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

Studie	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)				
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg + ABT	Linzagolix 200 mg + ABT	Linzagolix 200 mg (→ 200 mg + ABT)	Kontrollarm
PT: Doppeltsehen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)	0/70 (0,0 %)	0/74 (0,0 %)	0/31 ^a (0,0 %)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)	0/70 (0,0 %)	0/74 (0,0 %)	0/31 ^a (0,0 %)
PT: Hyperglykämie – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 1	0/62 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)	0/70 (0,0 %)	0/74 (0,0 %)	0/31 ^a (0,0 %)
SOC: Gefäßerkrankungen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/79 (0,0 %)	1/81 (1,2 %)	0/84 (0,0 %)	0/87 (0,0 %)	-
PT: Hitzewallungen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/79 (0,0 %)	1/81 (1,2 %)	0/84 (0,0 %)	0/87 (0,0 %)	-
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	1/79 (1,3 %)	1/81 (1,2 %)	0/84 (0,0 %)	0/87 (0,0 %)	-
PT: Blähungen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/79 (0,0 %)	1/81 (1,2 %)	0/84 (0,0 %)	0/87 (0,0 %)	-
PT: Oberbauchschmerzen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	1/79 (1,3 %)	0/81 (0,0 %)	0/84 (0,0 %)	0/87 (0,0 %)	-
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	1/79 (1,3 %)	0/81 (0,0 %)	0/84 (0,0 %)	0/87 (0,0 %)	-
PT: Asthenie – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	1/79 (1,3 %)	0/81 (0,0 %)	0/84 (0,0 %)	0/87 (0,0 %)	-
SOC: Psychiatrische Erkrankungen – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/79 (0,0 %)	0/81 (0,0 %)	0/84 (0,0 %)	1/87 (1,1 %)	-

Studie	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)				
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg + ABT	Linzagolix 200 mg + ABT	Linzagolix 200 mg (→ 200 mg + ABT)	Kontrollarm
PT: Depression – UE, die zum Therapieabbruch führen					
PRIMROSE 2	0/79 (0,0 %)	0/81 (0,0 %)	0/84 (0,0 %)	1/87 (1,1 %)	-
<p>a: Berücksichtigt wurden alle Patientinnen des Woche 52 SAF, die durchgängig, d. h. sowohl vor Woche 24 als auch nach Woche 24 der Behandlung mit Placebo zugeteilt waren. Patientinnen des Kontrollarms, die nach Woche 24 auf 200 mg Linzagolix + ABT wechselten, sind nicht berücksichtigt.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; PT: bevorzugter Begriff; SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i>; SOC: Systemorgan-klasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Quelle: (4, 5, 9, 22)</p>					

Die Tabelle 4-73 zeigt die UE, die zum Therapieabbruch führen nach MedRA SOC und PT für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach 24 Wochen und das Woche 52 FAS nach 52 Wochen.

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

Eine Meta-Analyse der beiden Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 wurde insbesondere aufgrund der Unterschiede in der Studienpopulation nicht durchgeführt. Eine detaillierte Begründung wird unter Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Beide Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 werden als grundsätzlich übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen. Allerdings kommt der ausschließlich im europäischen Umfeld durchgeführten Studie PRIMROSE 2 in diesem Zusammenhang eine stärker ausgeprägte Bedeutung zu. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.3.2 Reduktion der Knochenmineraldichte – RCT

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von *Reduktion der Knochenmineraldichte*

Studie	Operationalisierung
PRIMROSE 1	<p>Die BMD von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oberschenkelhals, • Hüfte und • Lendenwirbelsäule <p>wurde mittels Doppelröntgenabsorptiometrie (<i>dual energy X-ray absorptiometry, DXA</i>) bestimmt. Die Erhebungszeitpunkte waren Tag 1, Woche 24, Woche 52 und Woche 76.</p> <p>Alle DXA-Scans wurden von einem zentralen Bildgebungslabor ausgewertet. Für die Dauer der Studie wurde an jedem Standort fortlaufend dasselbe Gerät unter der Aufsicht eines benannten primären Technologen verwendet. Die Qualität der DXA-Scans wurde für jeden Standort zentral überwacht, einschließlich eines Phantom-Scans zur Vorqualifizierung, eines Phantom-Scans zur Kreuzkalibrierung und einer monatlichen Überprüfung der täglichen QC-Daten. Entsprach ein Scan nicht den Qualitätsstandards, wurde eine Aufforderung zur Wiederholung des Scans an den entsprechenden Standort gesandt. Beurteilungen mit Qualitäts- oder anderen Problemen werden nicht berücksichtigt. Bei mehreren Bewertungen ohne Qualitäts- oder anderen Problemen und ohne Änderung des Maschinentyps innerhalb eines Zeitfensters wurde nur die erste verfügbare Bewertung für die Analyse verwendet.</p> <p>Für die Fortführung der Behandlung bei Patientinnen wurden Regeln auf Basis der BMD festgelegt. Bei einem BMD-Verlust von mehr als 5 % bei einem beliebigen Parameter wurde die DXA wiederholt. Zeigte die Wiederholungsuntersuchung einen Verlust von mehr als 8 % bei einem der Parameter wurde die Behandlung dieser Patientin umgehend gestoppt.</p> <p>Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Veränderung der Knochenmineraldichte wird als Vergleich der Baseline (Tag 1) zur Woche 24 dargestellt. Sie wurde mittels <i>least squares</i>-Mittelwertdifferenz (LSMD) mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf einer MMRM-Analyse mit Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere), Behandlung und Ausgangswert als erklärende Variablen, berechnet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p>Die Analyse wird nach 24 Wochen für das SAF dargestellt.</p> <p>Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Veränderung der z-Scores der Knochenmineraldichte wird als Vergleich der Baseline (Tag 1) zur Woche 24 dargestellt. Z-Scores sind definiert als:</p> $Z\text{-score} = [\text{subject value} - \text{control group mean}] / \text{control group SD}$ <p>Die Veränderung der z-Scores wurde mittels LSMD mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf einer MMRM-Analyse mit Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. Andere), Behandlung und Ausgangswert als erklärende Variablen, berechnet.</p> <p>Die Analyse wird nach 24 Wochen für das SAF dargestellt.</p>
PRIMROSE 2	Die Operationalisierung der Endpunkte <i>Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert</i> und <i>Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert</i> entsprach der Operationalisierung der Studie PRIMROSE 1.

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: BMD: Knochenmineraldichte; DXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LSMD: <i>Least Squares Mean Difference</i> ; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeated Measurements</i> ; QC: Qualitätskontrolle, SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SD: Standardabweichung. Quelle: (3, 4, 8, 9, 85)	

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Reduktion der Knochenmineraldichte* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 handelt es sich um kontrollierte und randomisierte Phase-III-Studien die jeweils der Evidenzstufe Ib entsprechen. Die Studien wurden im verblindeten Design durchgeführt. Der Endpunkt *Reduktion der Knochenmineraldichte* wurde gemäß SAP im SAF ausgewertet, welches alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung, berücksichtigt. Es liegen in beiden Studien keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion der Knochenmineraldichte* wird daher in der Gesamtschau für beide Studien als niedrig eingestuft.

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

Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert

Tabelle 4-76: Ergebnisse für *Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD (SE) ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
<i>Nach 24 Wochen (SAF)</i>									
Hüfte gesamt									
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	93	1,0 (0,15)	52	1,0 (0,15)	-0,0 (0,04)	-0,0 (0,01)	[-0,03; 0,00]	p=0,0537
	Linzagolix 100 mg + ABT	99	1,0 (0,13)	52	1,1 (0,11)	0,0 (0,03)	-0,0 (0,01)	[-0,02; 0,01]	p=0,6522
	Linzagolix 200 mg + ABT	95	1,0 (0,13)	57	1,0 (0,12)	-0,0 (0,03)	-0,0 (0,01)	[-0,02; 0,00]	p=0,1443
	Linzagolix 200 mg	98	1,0 (0,14)	65	1,0 (0,13)	-0,0 (0,03)	-0,0 (0,01)	[-0,03; -0,01]	p=0,0019
	Kontrollarm	94	1,0 (0,13)	56	1,0 (0,14)	0,0 (0,04)	-	-	-
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	97	1,0 (0,12)	71	1,0 (0,11)	-0,0 (0,02)	-0,0 (0,00)	[-0,02; -0,00]	p=0,0071
	Linzagolix 100 mg + ABT	97	0,9 (0,11)	72	0,9 (0,11)	-0,0 (0,02)	-0,0 (0,00)	[-0,01; 0,00]	p=0,2676
	Linzagolix 200 mg + ABT	95	1,0 (0,14)	72	1,0 (0,13)	-0,0 (0,02)	-0,0 (0,00)	[-0,01; 0,00]	p=0,2773

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

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD (SE) ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
	Linzagolix 200 mg	99	0,9 (0,11)	74	0,9 (0,12)	-0,0 (0,02)	-0,0 (0,00)	[-0,03; -0,01]	p<0,0001
	Kontrollarm	99	1,0 (0,14)	80	1,0 (0,13)	0,0 (0,03)	-	-	-
Oberschenkelhals									
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	93	0,9 (0,15)	52	0,9 (0,15)	-0,0 (0,04)	-0,0 (0,01)	[-0,02; 0,01]	p=0,2409
	Linzagolix 100 mg + ABT	99	0,9 (0,12)	52	1,0 (0,12)	0,0 (0,04)	0,0 (0,01)	[-0,01; 0,02]	p=0,6911
	Linzagolix 200 mg + ABT	95	0,9 (0,12)	57	0,9 (0,11)	-0,0 (0,04)	-0,0 (0,01)	[-0,02; 0,01]	p=0,5679
	Linzagolix 200 mg	98	0,9 (0,13)	65	0,9 (0,13)	-0,0 (0,04)	-0,0 (0,01)	[-0,03; 0,00]	p=0,1342
	Kontrollarm	94	0,9 (0,12)	56	0,9 (0,14)	-0,0 (0,04)	-	-	-
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	97	0,9 (0,10)	71	0,9 (0,10)	-0,0 (0,03)	-0,0 (0,00)	[-0,01; 0,00]	p=0,1583
	Linzagolix 100 mg + ABT	97	0,9 (0,12)	72	0,9 (0,13)	-0,0 (0,02)	-0,0 (0,00)	[-0,01; 0,00]	p=0,2074
	Linzagolix 200 mg + ABT	95	0,9 (0,13)	72	0,9 (0,12)	-0,0 (0,02)	-0,0 (0,00)	[-0,01; 0,00]	p=0,1850

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

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD (SE) ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
	Linzagolix 200 mg	99	0,9 (0,11)	74	0,9 (0,10)	-0,0 (0,02)	-0,0 (0,00)	[-0,03; -0,01]	p<0,0001
	Kontrollarm	99	0,9 (0,15)	80	0,9 (0,13)	-0,0 (0,03)	-	-	-
Lendenwirbelsäule									
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	88	1,1 (0,13)	50	1,1 (0,14)	-0,0 (0,03)	-0,0 (0,01)	[-0,04; -0,01]	p=0,0003
	Linzagolix 100 mg + ABT	97	1,1 (0,14)	50	1,2 (0,13)	-0,0 (0,04)	-0,0 (0,01)	[-0,03; -0,00]	p=0,0321
	Linzagolix 200 mg + ABT	90	1,1 (0,11)	54	1,1 (0,11)	-0,0 (0,03)	-0,0 (0,01)	[-0,03; -0,00]	p=0,0320
	Linzagolix 200 mg	98	1,1 (0,12)	64	1,1 (0,13)	-0,0 (0,03)	-0,0 (0,01)	[-0,05; -0,03]	p<0,0001
	Kontrollarm	91	1,1 (0,12)	52	1,1 (0,12)	0,0 (0,02)	-	-	-
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	97	1,1 (0,11)	71	1,0 (0,11)	-0,0 (0,03)	-0,0 (0,00)	[-0,04; -0,02]	p<0,0001
	Linzagolix 100 mg + ABT	96	1,1 (0,12)	72	1,1 (0,11)	-0,0 (0,03)	-0,0 (0,00)	[-0,02; -0,01]	p=0,0004
	Linzagolix 200 mg + ABT	95	1,1 (0,13)	72	1,1 (0,12)	-0,0 (0,03)	-0,0 (0,00)	[-0,03; -0,01]	p<0,0001

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

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD (SE) ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
	Linzagolix 200 mg	99	1,1 (0,12)	75	1,0 (0,12)	-0,0 (0,03)	-0,0 (0,00)	[-0,06; -0,04]	p<0,0001
	Kontrollarm	99	1,1 (0,14)	78	1,1 (0,13)	0,0 (0,03)	-	-	-

a: LSMD und 95 %-KI/p-Wert basierend auf MMRM mit Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als Antwortvariable und Ausgangswert, Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere), Visite, Behandlung und Visite*Behandlung als erklärende Variablen.

Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares Mean Difference*; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; ; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SAF: *Safety-Analysis-Set*; vs.: versus.

Quelle: (4, 9, 22)

In Tabelle 4-76 werden die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach Woche 24 dargestellt.

In der Studie PRIMROSE 1 war die mittlere Knochenmineraldichte in allen Studienarmen im SAF zur Baseline vergleichbar.

In Woche 24 traten beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm statistisch signifikante, im Ausmaß jedoch klinisch nicht relevante Unterschiede für die Mittelwertdifferenz der Knochenmineraldichte zuungunsten des Studienarms Linzagolix 200 mg gemessen an der *Hüfte* auf (LSMD = -0,0 [95 %-KI: -0,03; -0,01] p=0,0019). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Linzagolix 100 mg, Linzagolix 100 mg + ABT sowie Linzagolix 200 mg + ABT und dem Kontrollarm lagen nicht vor.

Gemessen an der *Lendenwirbelsäule* ergibt sich beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm für die Mittelwertdifferenz ein statistisch signifikanter, im Ausmaß jedoch klinisch nicht relevanter Unterschied zuungunsten der Behandlungsarme mit Linzagolix (Linzagolix 100 mg: LSMD = 0,0 [95 %-KI: -0,04; -0,01] p=0,0003; Linzagolix 100 mg + ABT: LSMD = -0,0 [95 %-KI: -0,03; -0,00] p=0,0321; Linzagolix 200 mg + ABT: LSMD = -0,0 [95 %-KI: -0,03; -0,00] p=0,0320; Linzagolix 200 mg: LSMD = -0,0 [95 %-KI: -0,05; -0,03] p<0,0001).

Für die Mittelwertdifferenz der Knochenmineraldichte am *Oberschenkelhals* lagen bis Woche 24 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und dem Kontrollarm vor.

In der Studie PRIMROSE 2 war die mittlere Knochenmineraldichte in allen Studienarmen im SAF zur Baseline vergleichbar.

In Woche 24 traten signifikante Unterschiede der Knochenmineraldichte für die Studienarme Linzagolix 100 mg und Linzagolix 200 mg gemessen an der *Hüfte* auf. Beim Vergleich dieser Behandlungsarme mit dem Kontrollarm ergibt sich für die Mittelwertdifferenz eine statistisch signifikante, jedoch im Ausmaß klinisch nicht relevante Änderung zuungunsten der Behandlungsarme (Linzagolix 100 mg: LSMD = -0,0 [95 %-KI: -0,02; -0,00] p=0,0071; Linzagolix 200 mg: LSMD = -0,0 [95 %-KI: -0,03; -0,01] p<0,0001). Für die Behandlungsarme Linzagolix 100 mg + ABT und Linzagolix 200 mg + ABT lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber dem Kontrollarm vor.

Gemessen am *Oberschenkelhals* ergibt sich beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm für die Mittelwertdifferenz ein statistisch signifikanter, jedoch im Ausmaß klinisch nicht relevanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms Linzagolix 200 mg (LSMD = -0,0 [95 %-KI: -0,03; -0,01] p<0,0001). Für die Behandlungsarme Linzagolix 100 mg, Linzagolix 100 mg + ABT und Linzagolix 200 mg + ABT lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber dem Kontrollarm vor.

Gemessen an der *Lendenwirbelsäule* ergibt sich beim Vergleich der Behandlungsarme mit dem Kontrollarm für die Mittelwertdifferenz ein statistisch signifikanter, jedoch im Ausmaß klinisch nicht relevanter Unterschied zuungunsten der Behandlungsarme mit Linzagolix (Linzagolix 100 mg: LSMD = -0,0 [95 %-KI: -0,04; -0,02] $p < 0,0001$; Linzagolix 100 mg + ABT: LSMD = -0,0 [95 %-KI: -0,02; -0,01] $p = 0,0004$; Linzagolix 200 mg + ABT: LSMD = -0,0 [95 %-KI: -0,03; -0,01] $p < 0,0001$; Linzagolix 200 mg: LSMD = -0,0 [95 %-KI: -0,06; -0,04] $p < 0,0001$).

Beide Studien zeigen, dass eine Behandlung mit Linzagolix nach 24 Wochen in allen zugelassenen Dosierungen zu minimalen *Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert* gemessen an der *Lendenwirbelsäule* führt. In beiden Studien ergeben sich an den Messorten *Hüfte* und *Oberschenkelhals* für die Dosierungen Linzagolix 100 mg, 100 mg + ABT und 200 mg + ABT keine konsistenten signifikanten Unterschiede im Vergleich zum Kontrollarm. Insgesamt waren die Unterschiede der Veränderungen der Knochenmineraldichte im Ausmaß klinisch nicht relevant.

Die Abbildung 4-22 bis Abbildung 4-27 zeigen die korrespondierenden Verlaufswerte für den Endpunkt *Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 für das FAS nach Woche 24.

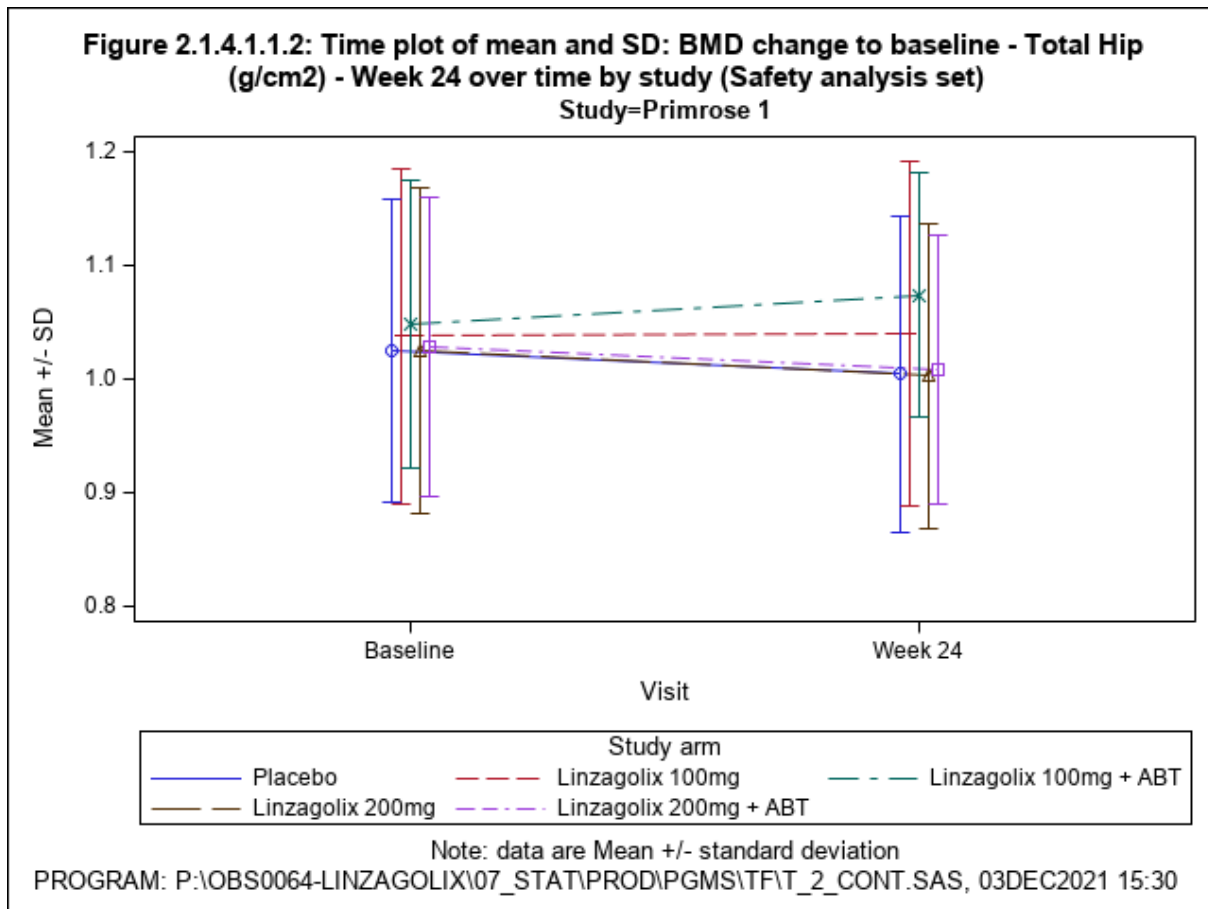


Abbildung 4-22: Verlaufswerte für Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert - Hüfte gesamt nach 24 Wochen (SAF), Studie PRIMROSE 1

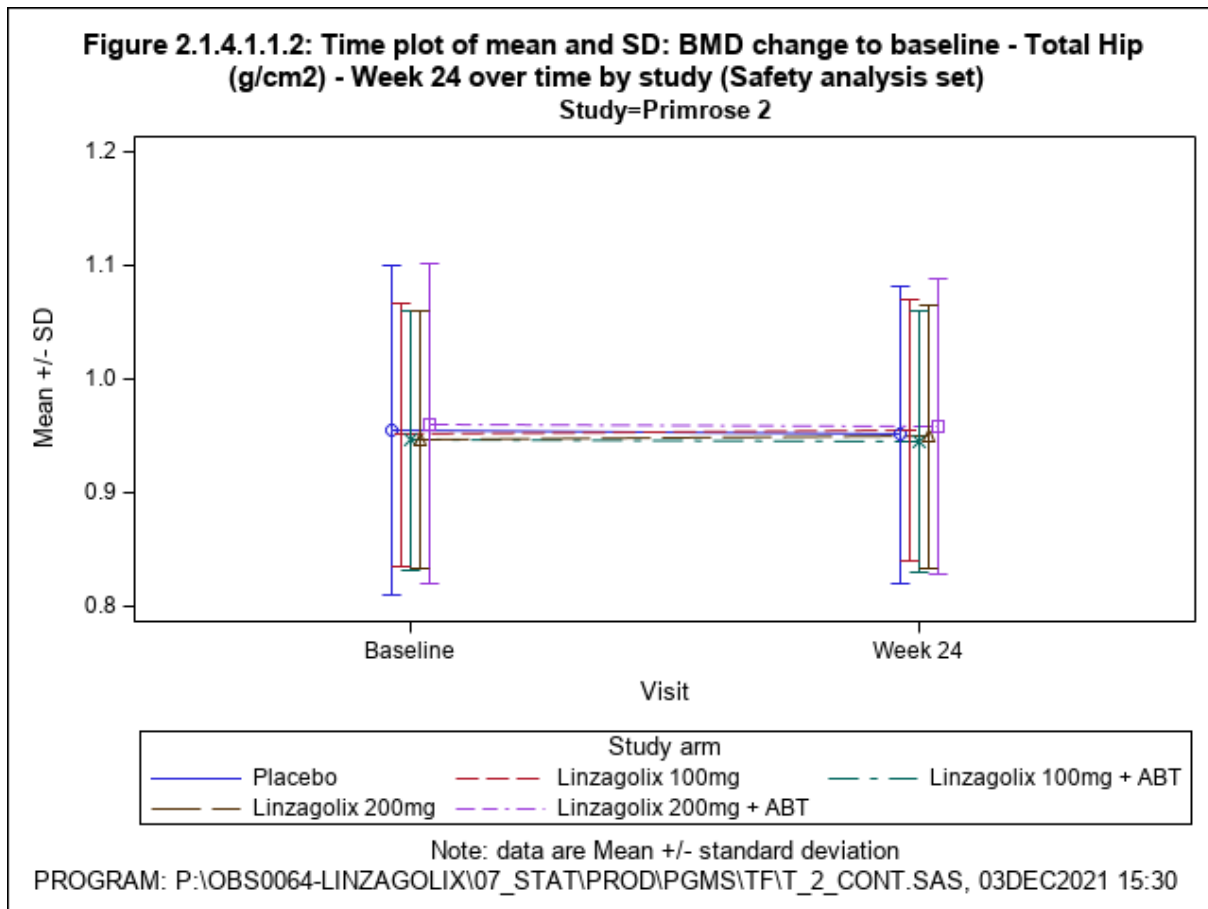


Abbildung 4-23: Verlaufswerte für Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert - Hüfte gesamt nach 24 Wochen (SAF), Studie PRIMROSE 2

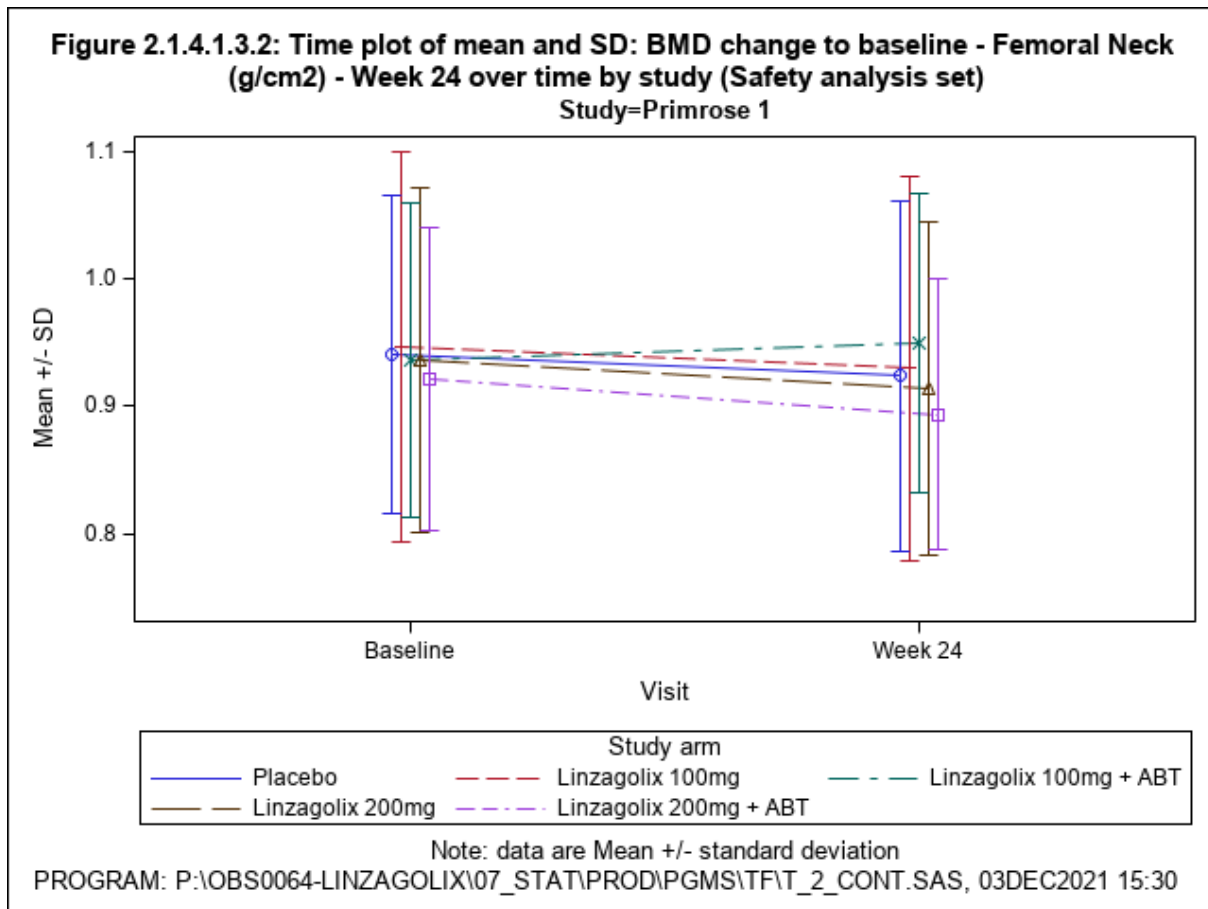


Abbildung 4-24: Verlaufswerte für Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert - Oberschenkelhals nach 24 Wochen (SAF), Studie PRIMROSE 1

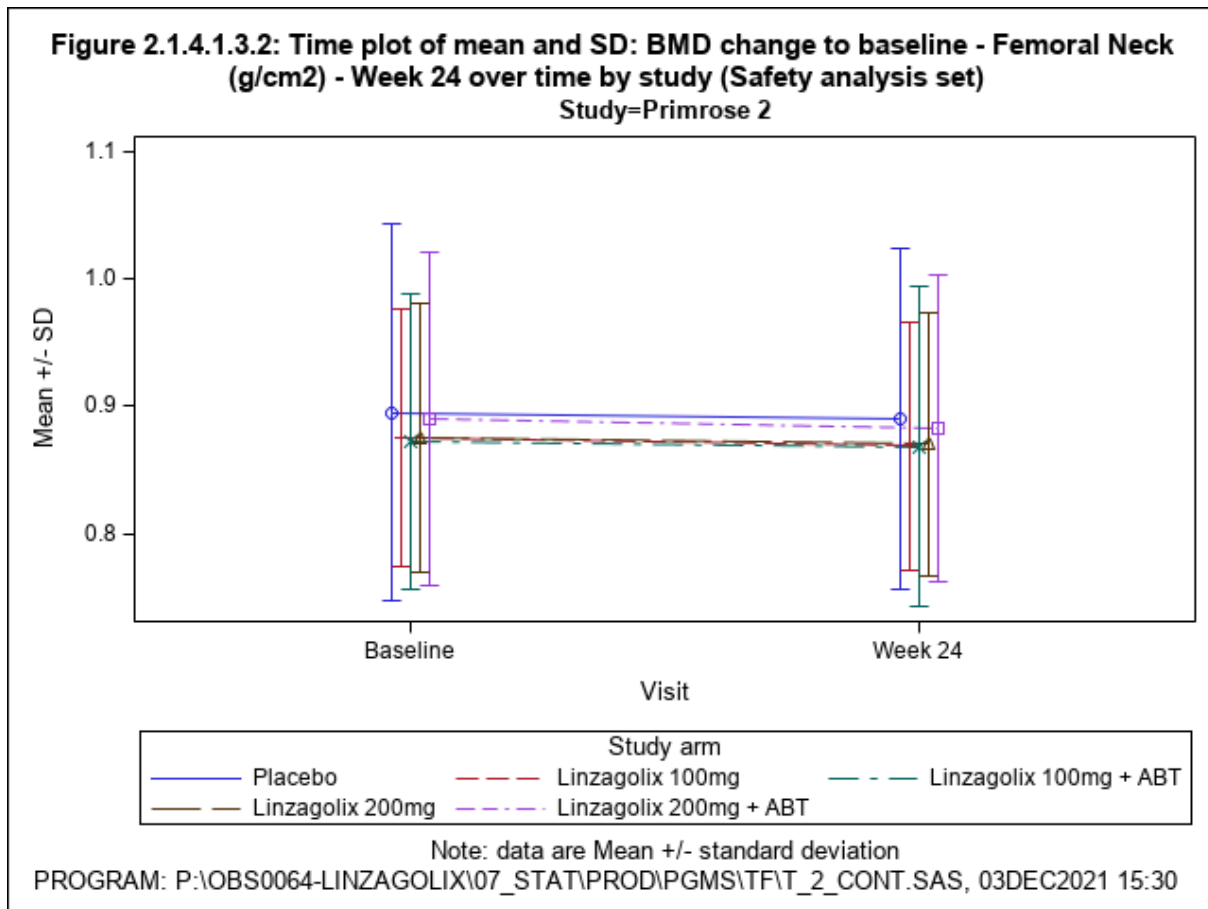


Abbildung 4-25: Verlaufswerte für Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert - Oberschenkelhals nach 24 Wochen (SAF), Studie PRIMROSE 2

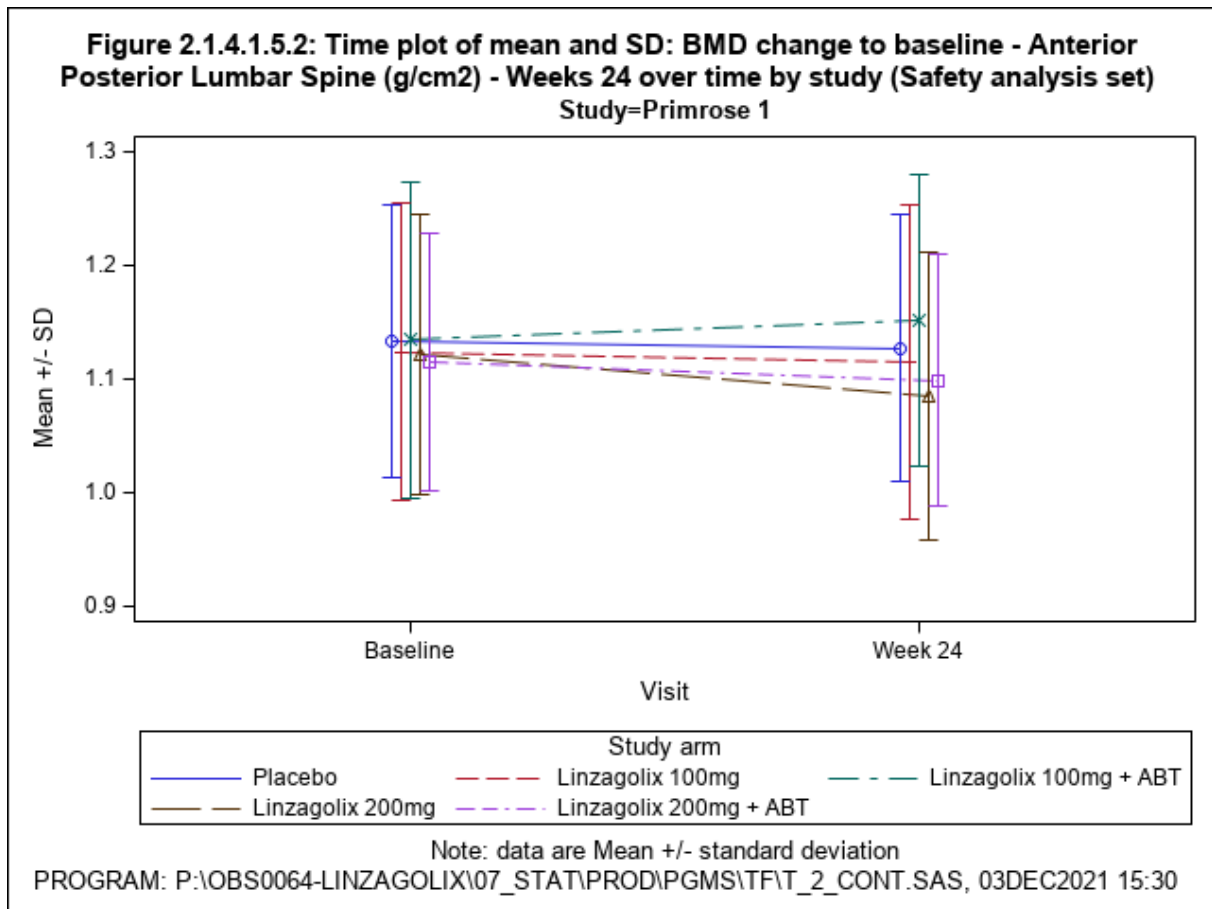


Abbildung 4-26: Verlaufswerte für Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert - Lendenwirbelsäule nach 24 Wochen (SAF), Studie PRIMROSE 1

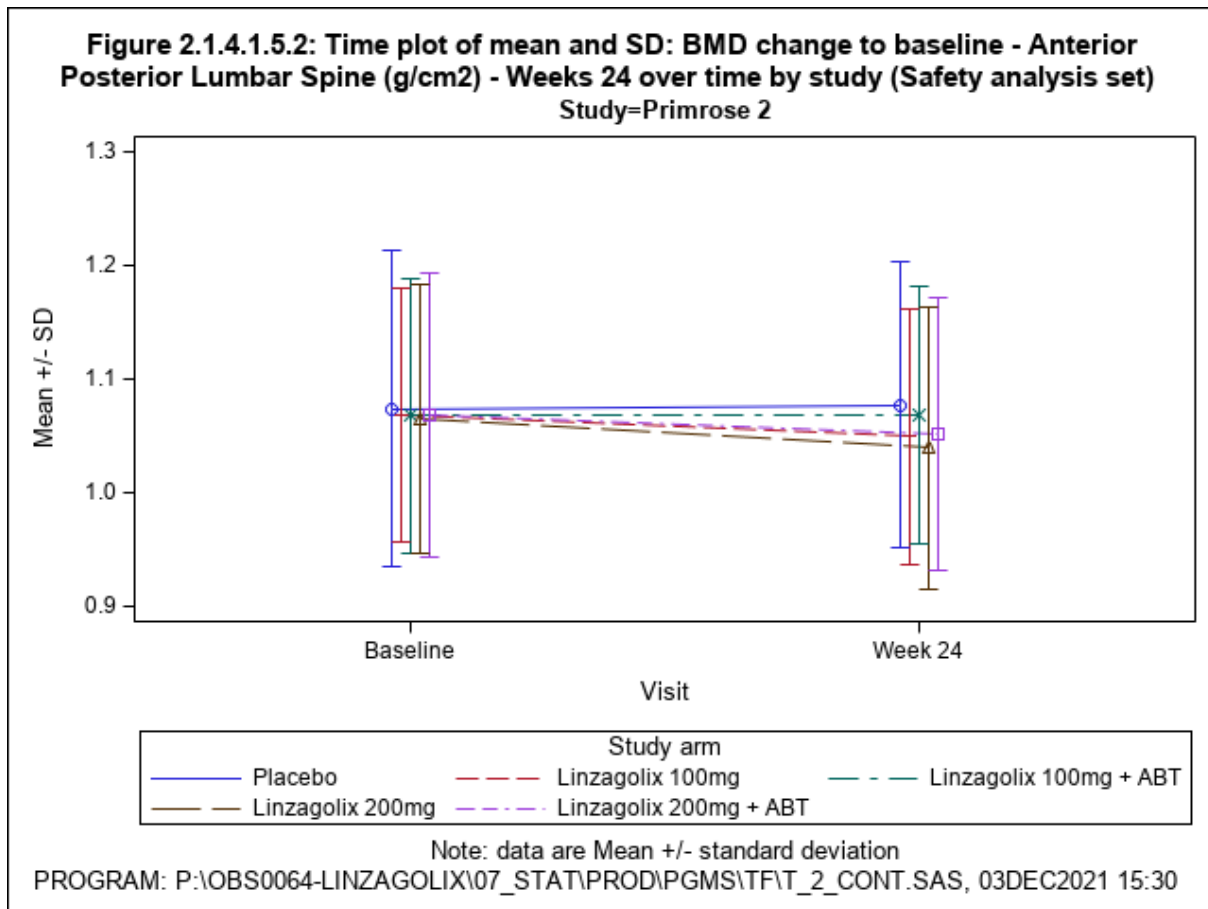


Abbildung 4-27: Verlaufswerte für Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert - Lendenwirbelsäule nach 24 Wochen (SAF), Studie PRIMROSE 2

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

Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum AusgangswertTabelle 4-77: Ergebnisse für *Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD (SE) ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Nach 24 Wochen (SAF)									
Hüfte gesamt									
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	93	0,7 (1,22)	52	0,7 (1,27)	-0,0 (0,37)	-0,1 (0,06)	[-0,17; 0,07]	p=0,3857
	Linzagolix 100 mg + ABT	99	0,7 (1,00)	52	0,8 (0,89)	0,0 (0,25)	0,0 (0,06)	[-0,10; 0,14]	p=0,7372
	Linzagolix 200 mg + ABT	95	0,6 (1,03)	57	0,4 (0,97)	-0,0 (0,28)	-0,1 (0,06)	[-0,18; 0,05]	p=0,3013
	Linzagolix 200 mg	98	0,5 (1,10)	65	0,3 (1,08)	-0,1 (0,31)	-0,2 (0,06)	[-0,30; -0,07]	p=0,0012
	Kontrollarm	94	0,5 (1,01)	56	0,4 (1,04)	0,1 (0,34)	-	-	-
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	97	0,5 (0,95)	71	0,5 (0,96)	-0,1 (0,26)	-0,1 (0,04)	[-0,19; -0,04]	p=0,0021
	Linzagolix 100 mg + ABT	97	0,5 (0,97)	72	0,5 (0,99)	-0,0 (0,19)	-0,0 (0,04)	[-0,11; 0,03]	p=0,3071
	Linzagolix 200 mg + ABT	95	0,7 (1,14)	72	0,7 (1,07)	-0,0 (0,23)	-0,0 (0,04)	[-0,12; 0,02]	p=0,1820

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

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD (SE) ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
	Linzagolix 200 mg	99	0,5 (0,99)	74	0,5 (1,01)	-0,2 (0,22)	-0,2 (0,04)	[-0,26; -0,12]	p<0,0001
	Kontrollarm	99	0,6 (1,17)	80	0,5 (1,11)	0,0 (0,22)	-	-	-
Oberschenkelhals									
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	93	0,5 (1,22)	52	0,3 (1,24)	-0,1 (0,40)	-0,0 (0,07)	[-0,17; 0,12]	p=0,7670
	Linzagolix 100 mg + ABT	99	0,3 (0,99)	52	0,4 (0,93)	0,0 (0,33)	0,1 (0,07)	[-0,08; 0,21]	p=0,4013
	Linzagolix 200 mg + ABT	95	0,3 (1,03)	57	0,1 (0,98)	-0,1 (0,36)	-0,0 (0,07)	[-0,17; 0,12]	p=0,7195
	Linzagolix 200 mg	98	0,3 (1,08)	65	0,1 (1,05)	-0,1 (0,44)	-0,1 (0,07)	[-0,25; 0,03]	p=0,1320
	Kontrollarm	94	0,4 (1,11)	56	0,2 (1,09)	-0,0 (0,41)	-	-	-
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	97	0,3 (0,88)	71	0,3 (0,92)	-0,0 (0,34)	-0,1 (0,04)	[-0,14; 0,03]	p=0,2192
	Linzagolix 100 mg + ABT	97	0,2 (0,97)	72	0,2 (1,05)	-0,0 (0,26)	-0,0 (0,04)	[-0,12; 0,05]	p=0,4163
	Linzagolix 200 mg + ABT	95	0,4 (1,11)	72	0,4 (1,01)	-0,0 (0,25)	-0,1 (0,04)	[-0,14; 0,03]	p=0,2219

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

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD (SE) ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
	Linzagolix 200 mg	99	0,3 (0,89)	74	0,2 (0,89)	-0,2 (0,25)	-0,2 (0,04)	[-0,26; -0,08]	p=0,0002
	Kontrollarm	99	0,5 (1,18)	80	0,5 (1,15)	0,0 (0,27)	-	-	-
Lendenwirbelsäule									
PRIMROSE 1	Linzagolix 100 mg	88	0,6 (1,17)	50	0,5 (1,26)	-0,2 (0,38)	-0,2 (0,07)	[-0,30; -0,02]	p=0,0245
	Linzagolix 100 mg + ABT	97	0,6 (1,31)	50	0,8 (1,11)	-0,1 (0,35)	-0,1 (0,07)	[-0,23; 0,05]	p=0,1944
	Linzagolix 200 mg + ABT	90	0,5 (1,18)	54	0,4 (1,22)	-0,1 (0,37)	-0,1 (0,07)	[-0,28; -0,00]	p=0,0425
	Linzagolix 200 mg	98	0,5 (1,17)	64	0,1 (1,26)	-0,4 (0,38)	-0,4 (0,07)	[-0,52; -0,26]	p<0,0001
	Kontrollarm	91	0,7 (1,13)	52	0,6 (1,05)	0,0 (0,31)	-	-	-
PRIMROSE 2	Linzagolix 100 mg	97	0,4 (1,12)	71	0,2 (1,17)	-0,2 (0,35)	-0,3 (0,05)	[-0,40; -0,19]	p<0,0001
	Linzagolix 100 mg + ABT	96	0,3 (1,06)	72	0,4 (1,04)	-0,1 (0,38)	-0,1 (0,05)	[-0,22; -0,01]	p=0,0299
	Linzagolix 200 mg + ABT	95	0,4 (1,12)	72	0,3 (1,08)	-0,1 (0,29)	-0,2 (0,05)	[-0,31; -0,10]	p=0,0002

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

Studie	Studienarm	Baseline		Analysezeitpunkt			Linzagolix vs. Kontrollarm		
		N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LSMD (SE) ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
	Linzagolix 200 mg	99	0,4 (1,08)	75	0,1 (1,21)	-0,4 (0,34)	-0,5 (0,05)	[-0,60; -0,39]	p<0,0001
	Kontrollarm	99	0,5 (1,27)	78	0,5 (1,13)	0,1 (0,29)	-	-	-

a: LSMD und 95 %-KI/p-Wert basierend auf MMRM mit Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als Antwortvariable und Ausgangswert, Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere), Visite, Behandlung und Visite*Behandlung als erklärende Variablen.
 Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares Mean Difference*; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; ; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SAF: *Safety-Analysis-Set*; vs.: versus.
 Quelle: (4, 9, 22)

In Tabelle 4-77 werden die Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert* für das SAF nach 24 Wochen für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 dargestellt.

Im SAF der Studie PRIMROSE 1 beträgt der z-Score für die mittlere Knochenmineraldichte zur Baseline für die *Hüfte gesamt* im Linzagolix 100 mg 0,7, im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT 0,7, im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT 0,6, im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg 0,7 und im Kontrollarm 0,5. Zu Woche 24 ergibt sich beim Vergleich des Behandlungsarms Linzagolix 200 mg mit dem Kontrollarm für die Mittelwertdifferenz eine statistisch signifikante, im Ausmaß jedoch klinisch nicht relevante Veränderung des z-Scores der Knochenmineraldichte zuungunsten des Behandlungsarms Linzagolix 200 mg (LSMD = -0,2 [95 %-KI: -0,30; -0,07] p=0,0012). Für die Behandlungsarme Linzagolix 100 mg, 100 mg + ABT und 200 mg + ABT liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber dem Kontrollarm vor.

Der z-Score für die mittlere Knochenmineraldichte beträgt gemessen an der *Lendenwirbelsäule* zur Baseline im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg 0,6, im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT 0,6, im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT 0,5, im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg 0,5 und im Kontrollarm 0,7. Zu Woche 24 ergibt sich beim Vergleich der Behandlungsarme Linzagolix 100 mg, Linzagolix 200 mg + ABT und Linzagolix 200 mg mit dem Kontrollarm für die Mittelwertdifferenz eine statistisch signifikante, im Ausmaß jedoch klinisch nicht relevante Veränderung zuungunsten der Behandlungsarme Linzagolix 100 mg (LSMD = -0,2 [95 %-KI: -0,30; -0,02] p=0,0245), Linzagolix 200 mg + ABT (LSMD = -0,1 [95 %-KI: -0,28; -0,00] p=0,0425) und Linzagolix 200 mg (LSMD = -0,4 [95 %-KI: -0,52; -0,26] p<0,0001). Für den Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT lag kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber dem Kontrollarm vor.

Für den Vergleich der Mittelwertdifferenzen des z-Scores der mittleren Knochenmineraldichte am *Oberschenkelhals* zu Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen Linzagolix 100 mg, 100 mg + ABT, 200 mg sowie 200 mg + ABT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber dem Kontrollarm.

Im SAF der Studie PRIMROSE 2 beträgt der z-Score für die mittlere Knochenmineraldichte zur Baseline für die *Hüfte gesamt* im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg 0,5, im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg + ABT 0,5, im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT 0,7, im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg 0,5 und im Kontrollarm 0,6. Zu Woche 24 ergibt sich beim Vergleich der Behandlungsarme Linzagolix 100 mg und Linzagolix 200 mg mit dem Kontrollarm für die Mittelwertdifferenz eine statistisch signifikante, im Ausmaß jedoch klinisch nicht relevante Veränderung zuungunsten der Behandlungsarme Linzagolix 100 mg (LSMD = -0,1 [95 %-KI: -0,19; -0,04] p=0,0021) und Linzagolix 200 mg (LSMD = -0,2 [95 %-KI: -0,26; -0,12] p<0,0001). Für die Behandlungsarme Linzagolix 100 mg + ABT und 200 mg + ABT lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber dem Kontrollarm vor.

Der z-Score für die mittlere Knochenmineraldichte beträgt gemessen am *Oberschenkelhals* zur Baseline im Behandlungsarm Linzagolix 100 mg 0,3, im Behandlungsarm 100 mg + ABT 0,2, im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT 0,4, im Behandlungsarm Linzagolix 200 mg 0,3 und im Kontrollarm 0,5. Zu Woche 24 ergibt sich beim Vergleich des Behandlungsarms Linzagolix 200 mg mit dem Kontrollarm für die Mittelwertdifferenz eine statistisch signifikante, im Ausmaß jedoch klinisch nicht relevante Veränderung zuungunsten des Behandlungsarms Linzagolix 200 mg (LSMD = -0,2 [95 %-KI: -0,26; -0,08] p=0,0002). Für die Behandlungsarme Linzagolix 100 mg, 100 mg + ABT und 200 mg + ABT lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber dem Kontrollarm vor.

Der z-Score für die mittlere Knochenmineraldichte beträgt gemessen an der *Lendenwirbelsäule* zur Baseline in den Studienarmen zwischen 0,3 und 0,5. Zu Woche 24 ergibt sich für die Mittelwertdifferenz eine statistisch signifikante, im Ausmaß jedoch klinisch nicht relevante Veränderung zuungunsten der Behandlungsarme (Linzagolix 100 mg: LSMD = -0,3 [95 %-KI: -0,40; -0,19] p<0,0001; Linzagolix 100 mg + ABT: LSMD = -0,1 [95 %-KI: -0,22; -0,01] p=0,0299; Linzagolix 200 mg + ABT: LSMD = -0,2 [95 %-KI: -0,31; -0,10] p=0,0002; Linzagolix 200 mg: LSMD = -0,5 [95 %-KI: -0,60; -0,39] p<0,0001).

Die Abbildung 4-28 bis Abbildung 4-33 zeigen die Verlaufswerte für *Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2.

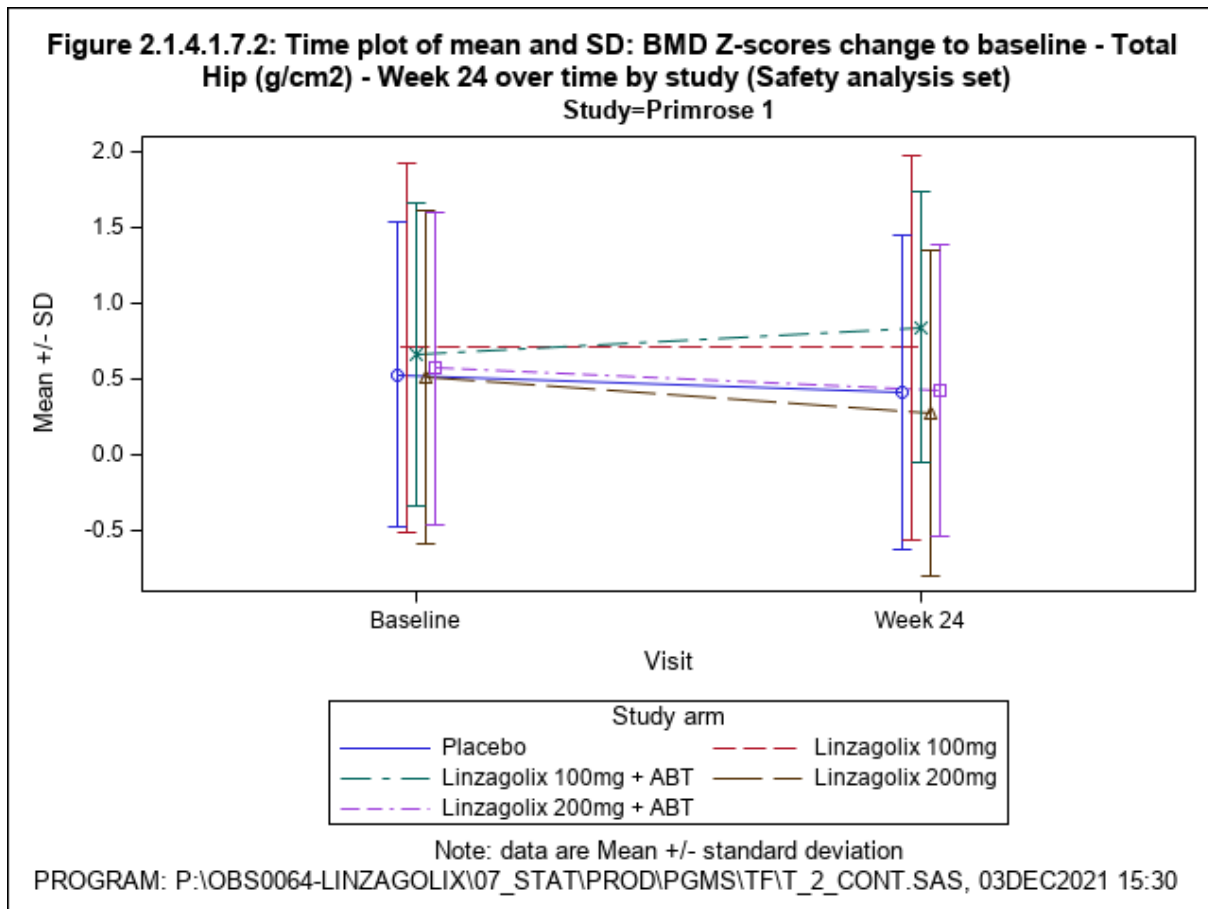


Abbildung 4-28: Verlaufswerte für Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert – Hüfte gesamt nach 24 Wochen (SAF), Studie PRIMROSE 1

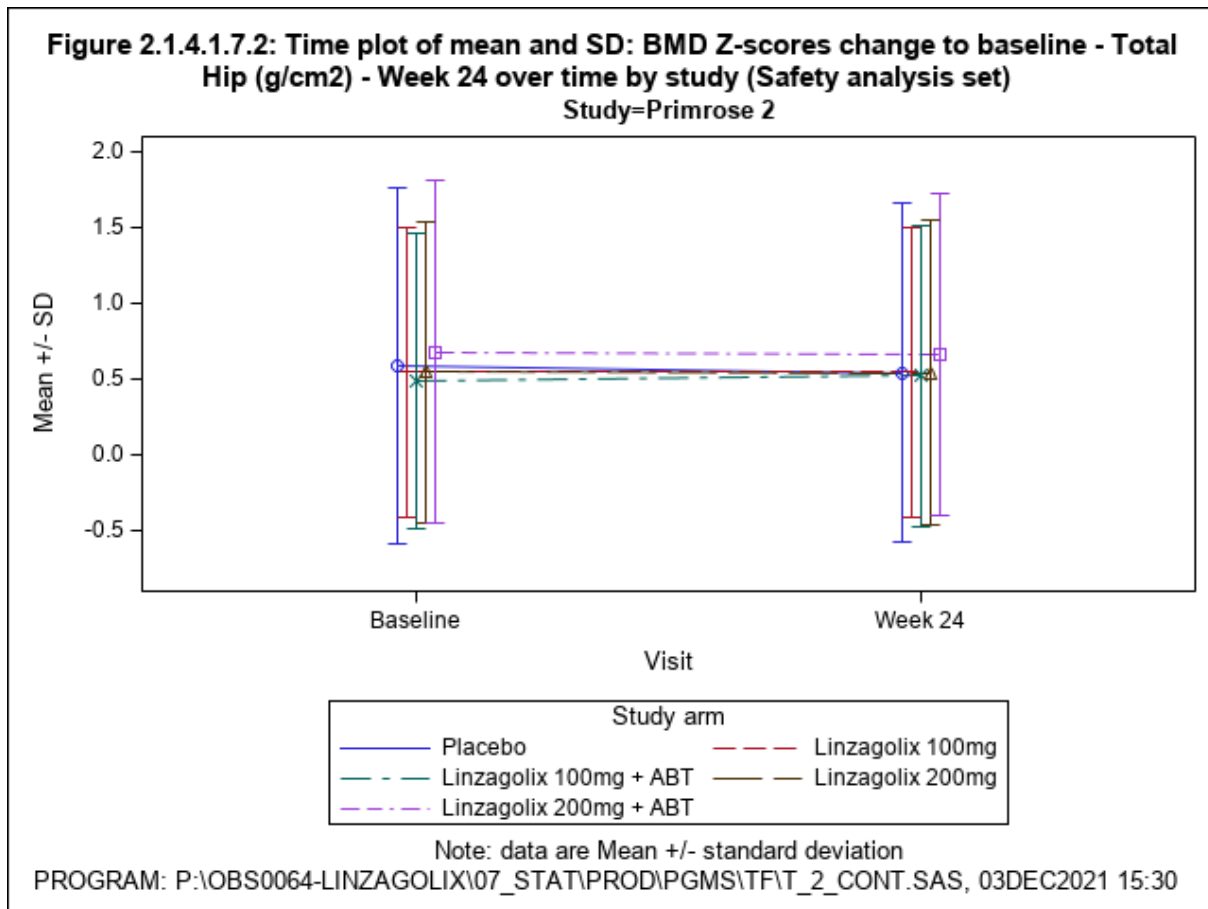


Abbildung 4-29: Verlaufswerte für Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert – Hüfte gesamt nach 24 Wochen (SAF), Studie PRIMROSE 2

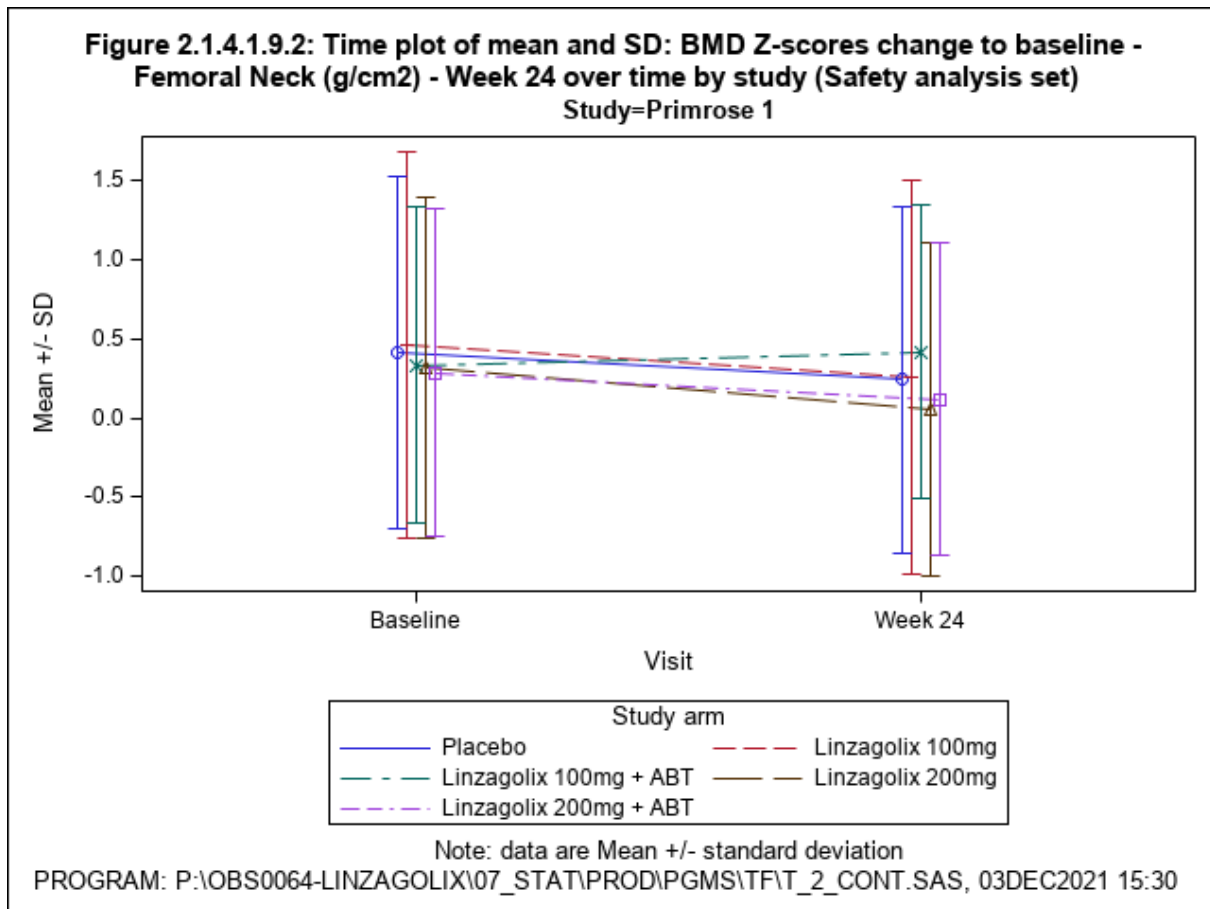


Abbildung 4-30: Verlaufswerte für Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert – Oberschenkelhals ach 24 Wochen (SAF), Studie PRIMROSE 1

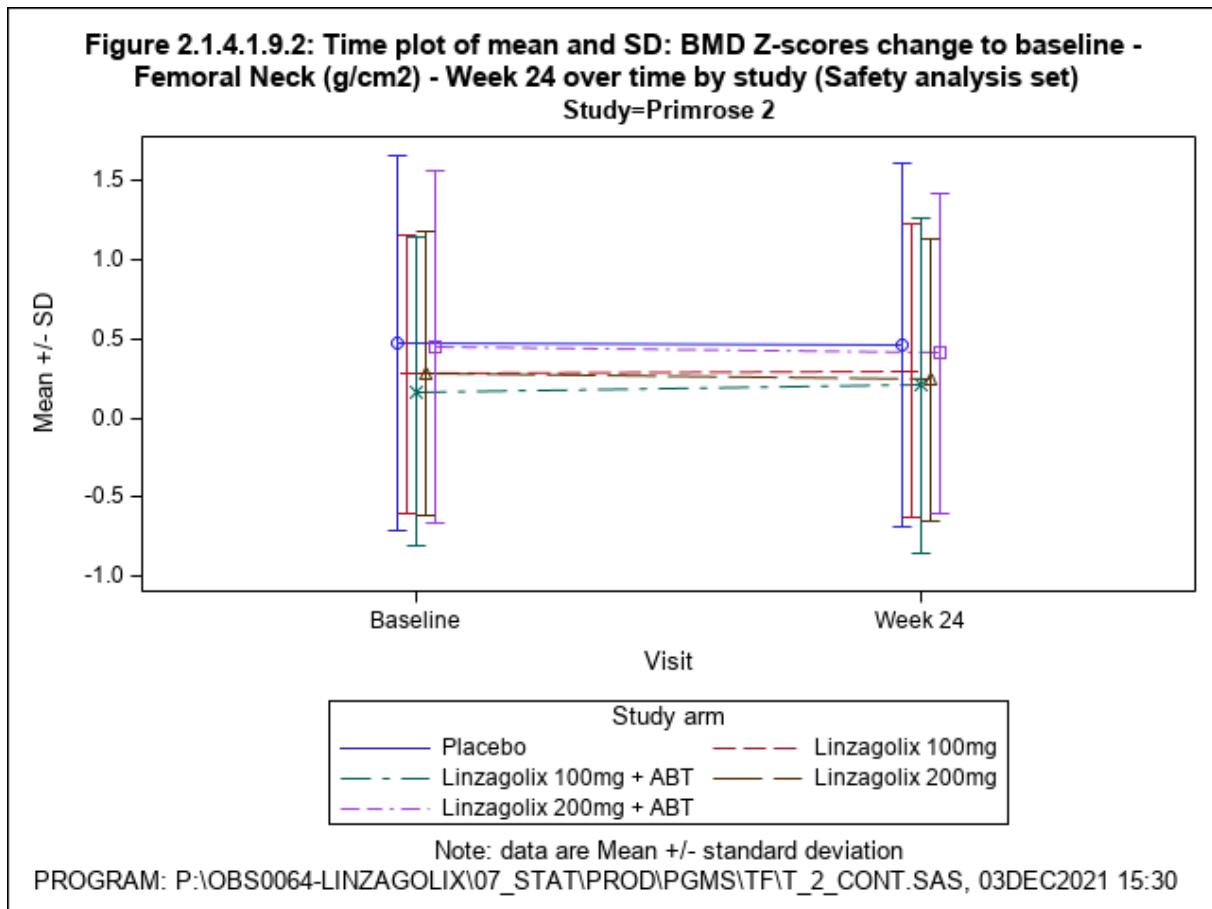


Abbildung 4-31: Verlaufswerte für Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert – Oberschenkelhals ach 24 Wochen (SAF), Studie PRIMROSE 2

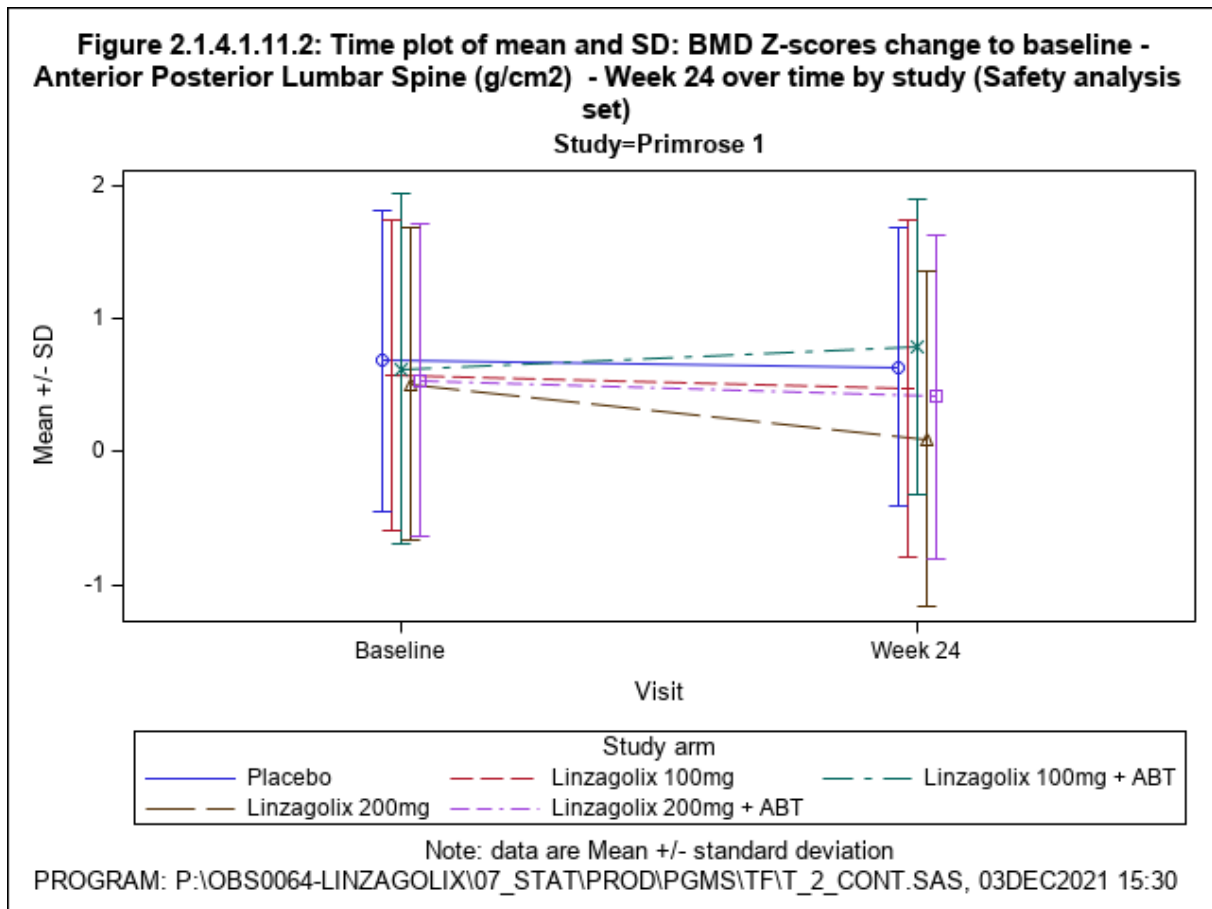


Abbildung 4-32: Verlaufswerte für Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert – Lendenwirbelsäule nach 24 Wochen (SAF), Studie PRIMROSE 1

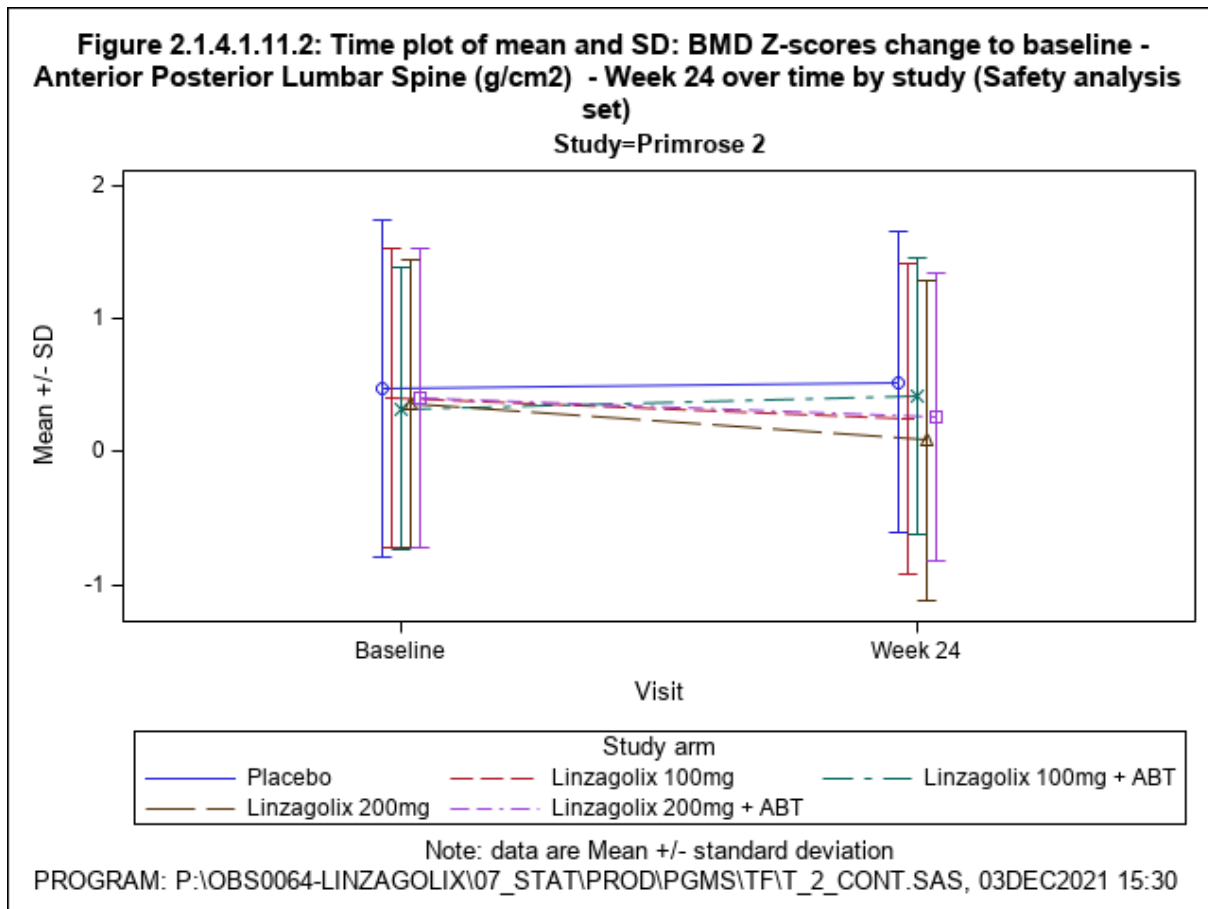


Abbildung 4-33: Verlaufswerte für Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert – Lendenwirbelsäule nach 24 Wochen (SAF), Studie PRIMROSE 2

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

Eine Meta-Analyse der beiden Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 wurde insbesondere aufgrund der Unterschiede in der Studienpopulation nicht durchgeführt. Eine detaillierte Begründung wird unter Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Beide Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 werden als grundsätzlich übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen. Allerdings kommt der ausschließlich im europäischen Umfeld durchgeführten Studie PRIMROSE 2 in diesem Zusammenhang eine stärker ausgeprägte Bedeutung zu. Weitere Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.4 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z. B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z. B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z. B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-78 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Subgruppenanalysen werden in diesem Dossier aufgrund des supportiven Charakters der Ergebnisdarstellung nicht berichtet. Eine detaillierte Begründung wird unter Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-79 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-79: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur

Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Eine Meta-Analyse der beiden Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 wurde insbesondere aufgrund der Unterschiede in der Studienpopulation nicht durchgeführt. Eine detaillierte Begründung wird unter Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Für die hier vorliegende Nutzenbewertung von Linzagolix im zu bewertenden Anwendungsgebiet, der Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen, konnte im Rahmen der Informationsbeschaffung keine Studie identifiziert werden, welche die vom G-BA bestimmte zVT adäquat und umfassend in einem direkten Vergleich zu Linzagolix abbildet (1). Die zulassungsbegründenden Studien PRIMROSE 1 (NCT03070899) und PRIMROSE 2 (NCT03070951) werden in der vorliegenden Bewertung dennoch als relevant für die Einordnung des medizinischen Nutzens von Linzagolix erachtet und supportiv dargestellt.

	PRIMROSE 1	PRIMROSE 2
Studienberichte:	(4-6)	(9, 10)
Studienprotokoll:	(2)	(7)
Statistischer Analyseplan:	(3)	(8)
Publikationen:	(80)	(80)
Registereinträge:	(78, 79)	(81-84)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-80: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
16-OBE2109-008 NCT03070899 PRIMROSE 1	ja	nein ^a	abgeschlossen	Studiendauer: bis zu 76 Wochen Analysezeitpunkte: Woche 24, Woche 52, Woche 76	Linzagolix 100 mg, Linzagolix 100 mg + ABT, Linzagolix 200 mg, Linzagolix 200 mg + ABT, Placebo

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
16-OBE2109-009 NCT03070951 PRIMROSE 2	ja	nein ^a	abgeschlossen	Studiendauer: bis zu 76 Wochen Analysezeitpunkte: Woche 24, Woche 52, Woche 76	Linzagolix 100 mg, Linzagolix 100 mg + ABT, Linzagolix 200 mg, Linzagolix 200 mg + ABT, Placebo
20-OBE2109-007 PRIMROSE 3 ^b	nein	nein ^a	abgeschlossen	Studiendauer: bis zu 24 Monate	keine ^b
jRCT2031220180 NCT05440383 KLH2301	nein	nein ^c	abgeschlossen	Studiendauer: bis zu 48 Wochen Analysezeitpunkte: Woche 12, Woche 24, Woche 48	Linzagolix 200 mg, Leuporelin 1,88 mg oder 3,75 mg
jRCT2031220181 NCT05445167 KLH2302	nein	nein ^c	abgeschlossen	Studiendauer: bis zu 16 Wochen Analysezeitpunkte: Woche 12, Woche 16	Linzagolix 200 mg, Placebo
<p>a: Sponsor der Studie war ObsEva SA. Theramex hat eine Lizenzvereinbarung mit ObsEva SA über die Vermarktung von Linzagolix getroffen, die inzwischen an Kissei Pharmaceutical Co. Limited übergegangen ist.</p> <p>b: Die Studie PRIMROSE 3 (20-OBE2109-007) ist eine Langzeit-Nachbeobachtungsstudie zur Bewertung der Knochenmineraldichte in Patientinnen, die im Rahmen der Phase-III-Studien zu Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet (PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2) über mindestens 20 Wochen behandelt wurden. Es handelt sich nicht um eine klassische randomisierte, kontrollierte Studie (RCT), eine Behandlung/Intervention während der Studiendauer fand nicht statt. Die Studie PRIMROSE 3 wird hier ausschließlich der Transparenz halber genannt, da es sich um die Follow-up-Studie der pivotalen RCT PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 handelt. Es handelt sich jedoch nicht um eine Studie des pharmazeutischen Unternehmers im Sinne des Abschnitts 4.3.1.1.1 im engeren Sinne (s. auch Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie in Tabelle 4-16).</p> <p>c: Sponsor der Studie war Kissei Pharmaceutical Co. Limited. Theramex hat eine Lizenzvereinbarung mit ObsEva SA über die Vermarktung von Linzagolix getroffen, die inzwischen an Kissei Pharmaceutical Co. Limited übergegangen ist. Es handelt sich hier somit nicht direkt um Studien des pharmazeutischen Unternehmers im Sinne des Abschnitts 4.3.1.1.1 im engeren Sinne, d. h. weder zulassungsbegründende Studien noch RCT, an denen Theramex finanziell als Sponsor o. ä. beteiligt war (s. auch Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie in Tabelle 4-16). Die Nennung an dieser Stelle erfolgt ausschließlich aus Gründen der Transparenz.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm.</p>					

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

Die Angaben in Tabelle 4-80 entsprechen einem Informationsstand vom 22.07.2024. Zu diesem Zeitpunkt liegen vom pharmazeutischen Unternehmer die beiden Placebo-kontrollierten, randomisierten zulassungsbegründenden Studien PRIMROSE 1 (NCT03070899) und PRIMROSE 2 (NCT03070951) vor, die für einen indirekten Vergleich grundsätzlich geeignet sind (siehe nachfolgend Abschnitt 4.3.2.1.1.2). Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde folglich nach RCT mit den Therapieoptionen der patientenindividuellen zVT gesucht (patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Relugolix/E2/NETA, Gestagenen, Ulipristalacetat und invasiven Therapieoptionen (1)), die über den Brückenkomparator Placebo mit den beiden Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 verglichen werden können.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-87 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
20-OBE2109-007 PRIMROSE 3	A5 Studientyp Die Studie PRIMROSE 3 entspricht nicht den Kriterien einer RCT (s. Abschnitt 4.3.1.1.1).
jRCT2031220180 NCT05440383 KLH2301	A6 Publikationstyp Die Studie KLH2301 ist zwar abgeschlossen, jedoch dauert die Auswertung derzeit noch an. Der Studienbericht, eine Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern ist nicht verfügbar.
jRCT2031220181 NCT05445167 KLH2302	A6 Publikationstyp Die Studie KLH2301 ist zwar abgeschlossen, jedoch dauert die Auswertung derzeit noch an. Der Studienbericht, eine Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern ist nicht verfügbar.

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

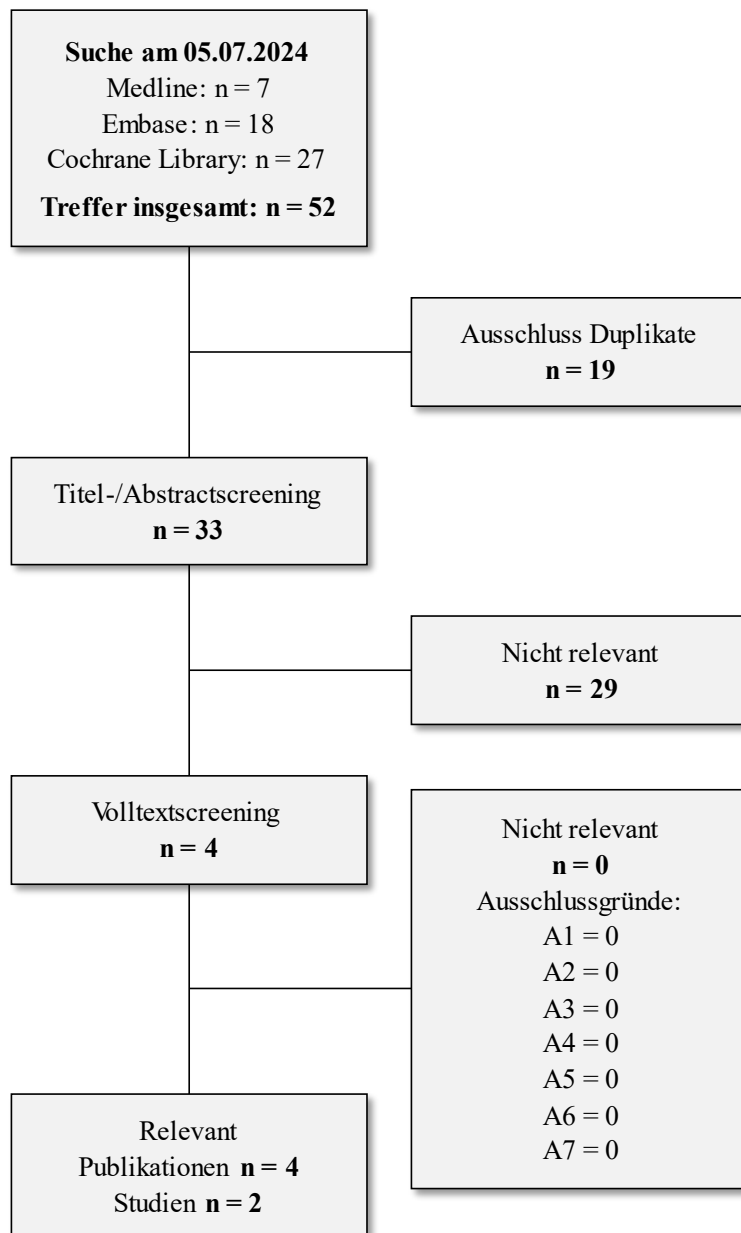


Abbildung 4-34: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Linzagolix für indirekte Vergleiche

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 05.07.2024 in Übereinstimmung mit den in Anhang 4-A2 dargestellten Suchstrategien. Die Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, Embase und *Chochrane Library* ergab insgesamt 52 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten und nicht relevanten Publikationen anhand von Titel und/oder Abstract sowie Volltextsuche mittels der zuvor definierten Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-7 in Abschnitt 4.2.2) wurden eine relevante Publikation und drei relevante Registereinträge zu den beiden Placebo-kontrollierten, randomisierten zulassungsbegründenden Studien PRIMROSE 1 (NCT03070899) und PRIMROSE 2 (NCT03070951) identifiziert, die für einen indirekten Vergleich grundsätzlich geeignet sind (79-81, 84).

Somit wird Placebo als Brückenkomparator für einen möglichen indirekten Vergleich gegenüber der zVT identifiziert. Für einen indirekten Vergleich muss folglich bei RCT, die die Behandlungsoptionen der patientenindividuellen zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet abbilden, die Intervention der vom G-BA festgelegten zVT entsprechen und Placebo die Vergleichstherapie sein.

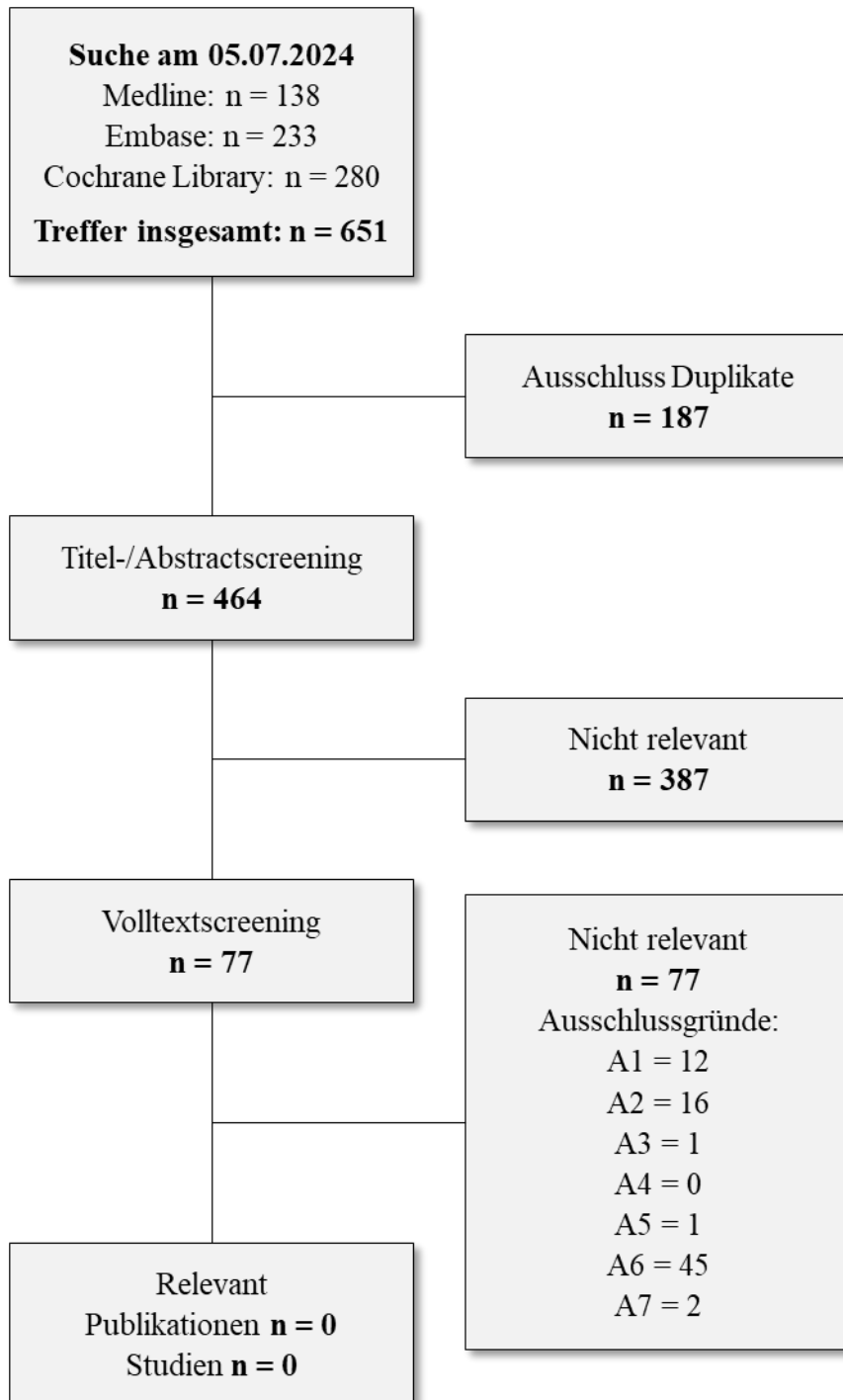


Abbildung 4-35: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für einen indirekten Vergleich von Linzagolix mit den im Beratungsgespräch bestimmten Therapieoptionen der patientenindividuellen zVT erfolgte am 05.07.2024 in Übereinstimmung mit den in Anhang 4-A2 dargestellten Suchstrategien. Die Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, Embase und *Chochrane Library* ergab insgesamt 651 Treffer. Nach Ausschluss von 187 Duplikaten und 387 nicht relevanten Publikationen anhand von Titel und/oder Abstract wurden 77 Suchtreffer in die Volltextsuche eingeschlossen. Auch im Volltextscreening konnte mittels der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-8 in Abschnitt 4.2.2) keine relevante Publikation oder Studie identifiziert werden, welche im vorliegenden Anwendungsgebiet einen indirekten Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT zu Linzagolix ermöglicht. Von den 77 Suchtreffern, die in das Volltextscreening eingeschlossen wurden, wurden 12 Einträge aufgrund einer abweichenden Patientenpopulation (Ausschlussgrund A1), 16 Treffer aufgrund einer abweichenden Intervention (Ausschlussgrund A2) und eine Publikation aufgrund einer abweichenden Vergleichstherapie (Ausschlussgrund A3) ausgeschlossen. Aufgrund eines abweichenden Studientyps (Ausschlussgrund A5) wurde eine weitere Publikation, aufgrund eines abweichenden Publikationstyps (Ausschlussgrund A6) wurden 45 Suchtreffer und aufgrund einer abweichenden Studiendauer (Ausschlussgrund A7) wurden weitere zwei Einträge ausgeschlossen. Über die bibliografische Literaturrecherche wurde somit keine relevante Studie mit der vom G-BA bestimmten zVT für die Bewertung des Zusatznutzens von Linzagolix anhand eines indirekten Vergleiches identifiziert.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-82: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
PRIMROSE 1	clinicaltrials.gov: NCT03070899 (79) ICTRP Search Portal: NCT03070899 (78)	ja	ja	abgeschlossen
PRIMROSE 2	clinicaltrials.gov: NCT03070951 (84) EU CTR: 2016-004059-53 (81) ICTRP Search Portal: EUCTR2016-004059-53-HU (82) NCT03070951 (83)	ja	ja	abgeschlossen
RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT				
Nicht zutreffend.				
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP nach RCT mit Linzagolix bzw. den Therapieoptionen der patientenindividuellen zVT für indirekte Vergleiche wurde am 10.07.2024 mit den in Anhang 4-B2 dargestellten Suchstrategien durchgeführt. Eine detaillierte Auflistung der ausgeschlossenen Studien einschließlich der Ausschlussgründe findet sich in Anhang 4-D2.

Bei der Suche nach Studien mit Linzagolix wurden die beiden Placebo-kontrollierten, randomisierten zulassungsbegründenden Studien PRIMROSE 1 (NCT03070899) und PRIMROSE 2 (NCT03070951) identifiziert, die für einen indirekten Vergleich grundsätzlich geeignet sind (siehe Tabelle 4-82).

Das Suchportal Clinical Data der EMA lieferte für die Suchbegriffe “PRIMROSE” bzw. „NCT03070899“ und „NCT03070951“ keinen Suchtreffer. Im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) konnten mit den Suchbegriffen “Linzagolix” bzw. „Yselty“ zwei Suchtreffer gefunden werden. Unter der Funktion „Zusatzdokumente“ waren für keinen der beiden Treffer ein Ergebnisbericht oder andere verwertbare Dokumente gelistet, sodass keine Studieninformationen gesichtet werden konnten.

Da die für einen indirekten Vergleich grundsätzlich geeigneten Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 Placebo-kontrolliert sind, wird Placebo als Brückenkomparator für einen möglichen indirekten Vergleich gegenüber der zVT identifiziert. Für einen indirekten Vergleich muss folglich bei RCT, die die Behandlungsoptionen der patientenindividuellen zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet abbilden, die Intervention der vom G-BA festgelegten zVT entsprechen und Placebo die Vergleichstherapie sein.

Es wurde keine Studie mit der vom G-BA festgelegten zVT gefunden, welche die Einschlusskriterien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs erfüllt.

Da im Rahmen der Studienregistersuche und bibliografischen Literaturrecherche keine relevanten Studien mit der vom G-BA festgelegten zVT für einen indirekten Vergleich identifiziert werden konnten, wurde für die zVT-Optionen keine weitere Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu bereits anderweitig identifizierten Studien in den Studienergebnisdatenbanken Clinical Data der EMA sowie AMIS durchgeführt.

Über die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde somit keine geeignete Studie für die Durchführung eines indirekten Vergleichs mit den Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 über den Brückenkomparator Placebo identifiziert.

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Tabelle 4-83: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
PRIMROSE 1	Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.	ja	ja	ja
PRIMROSE 2	Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.	ja	ja	ja
RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT				
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studiensuche auf der Internetseite des G-BA wurde am 31.07.2024 durchgeführt. Hierzu wurde nach den Schlagworten „Linzagolix“, „Yselty“, „NCT03070899“, „NCT03070951“ und „PRIMROSE“ gesucht, um Einträge zu den über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 zu finden. Es konnten keine relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden.

Im Rahmen der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken konnte keine relevante Studie mit der vom G-BA festgelegten zVT für einen indirekten Vergleich identifiziert werden. Eine ergänzende Suche auf der Internetseite des G-BA nach Einträgen zu Studien mit der vom G-BA festgelegten zVT, die bereits anderweitig identifiziert wurden, wurde folglich nicht durchgeführt.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2, 4.3.2.1.1.3 und 4.3.2.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-84: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert, zu bewertendes Arzneimittel und Brückenkomparator						
Die beiden pivotalen Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 stellen über den Brückenkomparator Placebo grundsätzlich für einen indirekten Vergleich geeignete Studien dar. Aufgrund der Nichtverfügbarkeit relevanter direkt vergleichender Studien als auch geeigneter Studien für einen indirekten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT, werden die Ergebnisse der beiden pivotalen Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 in Abschnitt 4.3.1 für die Einordnung des medizinischen Nutzens von Linzagolix supportiv dargestellt.						
PRIMROSE 1	ja	nein	ja	ja (4-6)	ja (78, 79)	ja (80)
PRIMROSE 2	ja	nein	ja	ja (9, 10)	ja (81-84)	ja (80)
Placebokontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie und Brückenkomparator						
Nicht zutreffend. Es konnten keine geeigneten RCT identifiziert werden, die für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo geeignet gewesen wären, um den Zusatznutzen von Linzagolix gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT adäquat abzubilden.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Für die hier vorliegende Nutzenbewertung von Linzagolix im zu bewertenden Anwendungsgebiet, der Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen, konnte keine relevante Studie identifiziert werden, welche einen indirekten Vergleich von Linzagolix gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT ermöglicht.

Die beiden pivotalen und über die bibliografischen Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern identifizierten Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 stellen über den Brückenkomparator Placebo grundsätzlich für einen indirekten Vergleich geeignete Studien dar. Unter den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern befinden sich zudem Einträge zu RCT aus den Studienprogrammen für Relugolix/E2/NETA und UPA, die im Anwendungsgebiet Uterusmyome durchgeführt wurden und einen Placebo-Vergleich umfassten. Somit kommen sie über den Brückenkomparator Placebo grundsätzlich für einen indirekten Vergleich mit den Studien PRIMROSE 1 und/oder PRIMROSE 2 in Frage. In Tabelle 4-85 werden jedoch vorliegende Ausschlussgründe näher erläutert, welche einer adäquaten Durchführung eines indirekten Vergleichs für die vorliegende Nutzenbewertung widersprechen.

Tabelle 4-85: Studienpool – Studien, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
LIBERTY 1 NCT03049735 und LIBERTY 2 NCT03103087 und LIBERTY randomized withdrawal study NCT03751124	<ul style="list-style-type: none"> Primärer Ausschlussgrund: A2 (Abweichende Intervention) Für die vollständige Umsetzung der als patientenindividuelle Therapie festgelegten zVT, erwartet der G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet die Vorlage einer Multi-Komparator-Studie einschließlich invasiver und symptomorientierter Behandlungsmöglichkeiten (1). Die patientenindividuelle Therapieentscheidung zu Studienbeginn soll vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen (1). In den Studien LIBERTY 1 (NCT03049735), LIBERTY 2 (NCT03103087) und LIBERTY randomized withdrawal study (NCT03751124) wurde die Behandlung mit Relugolix/E2/NETA gegenüber Placebo untersucht (87-89). Die Studienmedikation wurde jedoch nicht patientenindividuell vor Randomisierung zugeweiht. Im Rahmen der Studien wurde somit nicht sichergestellt, dass die eingeschlossenen Patientinnen mit Relugolix/E2/NETA die für sie patientenindividuell am besten geeignete Therapie unter der Auswahl invasiver und symptomorientierter Behandlungsmöglichkeiten erhalten

	<p>haben. Die Studien bilden folglich die vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet von Linzagolix bestimmte zVT nicht hinreichend ab.</p> <p>Auch der G-BA hatte in seiner Bewertung der Studienergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 in der Nutzenbewertung von Relugolix/E2/NETA (2021-09-01-D-721) aus entsprechenden Gründen Unsicherheiten benannt. Bereits innerhalb dieser direkt vergleichenden RCT stellen diese Unsicherheiten infrage, ob beobachtendes Abwarten, welches im zugehörigen Verfahren noch als Teil der ebenfalls patientenindividuellen zVT betrachtet wurde, tatsächlich die patientenindividuell am besten geeignete, d. h. im Falle eines beobachtenden Abwartens die einzig verbleibende Option, für die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen darstellt (11, 26). Im Rahmen eines indirekten Vergleichs ergäben sich durch diese Unsicherheiten eine hohe Verzerrung und entsprechend niedrige Aussagekraft.</p> <ul style="list-style-type: none"> Weitere Ausschlussgründe: A1(Abweichende Patientenpopulation) Der Anteil an Patientinnen der Ethnie „schwarz oder afroamerikanisch“ liegt in den Studien PRIMROSE 1 bzw. PRIMROSE 2 bei etwa 63 % bzw. bei unter 5 % (siehe Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11) und in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 bei etwa 48 % bzw. 53 % (90), in der Studie NCT03751124 bei 46,5 % (91). In der vorliegenden Indikation ist dieser Unterschied der demografischen Zusammensetzung der Studienpopulation als relevante und verzerrende Effektmodifikation anzusehen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Anforderungen des G-BA an eine ausreichende Vergleichbarkeit sind daher insbesondere zwischen der für den deutschen Versorgungskontext relevanten Studie PRIMROSE 2 und den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 hinsichtlich medizinischer Gründe (unterschiedliche demographische Verteilung und damit abweichende Baseline Charakteristika zwischen den Studien) nicht erfüllt. Die Übertragbarkeit der LIBERTY 1 und LIBERTY 2 Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist zudem aufgrund der ethnischen Verteilung innerhalb der jeweiligen Studienpopulationen, wie auch im Fall der Studie PRIMROSE 1, nur eingeschränkt möglich. Die Studie NCT03751124 wurde als Randomized Withdrawal Study angelegt. In die Studie wurden ausschließlich Patientinnen eingeschlossen, die zuvor in die randomisierten kontrollierten Studien LIBERTY 1 (NCT03049735) oder LIBERTY 2 (NCT03103087) und anschließend in die einarmige Open-Label-Studie LIBERTY EXTENSION (NCT03412890) eingeschlossen waren und in der Verlängerungsstudie als Responder gewertet wurden (89). Folglich wurde für diese Studie nur eine sehr eingeschränkte Patientenpopulation berücksichtigt, die nicht nur bereits Relugolix/E2/NETA erhalten hatte, sondern auch bereits als darauf ansprechend bewertet worden war. Die Studie ist aufgrund der ihr zugrunde liegenden Patientenpopulation daher nicht geeignet, um im vorliegenden Anwendungsgebiet, die Wirksamkeit und Sicherheit von Linzagolix im indirekten Vergleich zu Relugolix/E2/NETA zu bewerten, da die Symptom- und Krankheitslast zu Studienbeginn hierdurch nicht vergleichbar ist. So wurden in den PRIMROSE 1- und PRIMROSE 2-Studien Mindestanforderungen u. a. an das vorhandene Myom (Gesamt)-Volumen, die Zeiträume schwerer menstrueller Blutungen und des Volumens des menstruellen Blutverlustes in den Einschlusskriterien definiert, die bei einem vorangehenden Therapieansprechen unterschritten werden. <p>Auf die Darstellung eines indirekten Vergleichs wird entsprechend aufgrund bestehender Unsicherheiten, insbesondere hinsichtlich der Eignung von Relugolix/E2/NETA als patientenindividuell am besten geeigneter Umsetzung der zVT in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 abgesehen. Weiterhin ergeben sich klinisch relevante abweichende Baseline Charakteristika der Studien LIBERTY 1, LIBERTY 2 und der LIBERTY randomized withdrawal study, insbesondere basierend auf Unterschieden in der Ethnien-Verteilung und einer Vorbehandlung mit Therapieansprechen, zu den Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2.</p>
--	---

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	Die Aussagekraft eines indirekten Vergleichs wäre entsprechend potenziell hoch verzerrt und würde keine valide Bewertungsbasis darstellen.
<p>VENUS 1 NCT02147197</p> <p>und</p> <p>VENUS 2 NCT02147158</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primärer Ausschlussgrund: A1 (Abweichende Patientenpopulation) Gemäß aktueller Fachinformation ist UPA „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“ (92). Eine Einschränkung der Patientenpopulation auf Patientinnen, für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und/oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind, findet sich in den Ein- und Ausschlusskriterien der Studien VENUS 1 (NCT02147197) und VENUS 2 (NCT02147158) nicht wieder (93, 94). Es ist somit nicht abschließend bewertbar, ob die eingeschlossenen Patientinnen in den Studien VENUS 1 und VENUS 2 dem zugelassenen Anwendungsgebiet von UPA entsprechend und ein zulassungskonformer Einsatz von UPA in diesen Studien sichergestellt ist. Die Studien VENUS 1 und VENUS 2 eignen sich folglich nicht, um eine Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Linzagolix gegenüber UPA im Rahmen eines indirekten Vergleichs in Patientinnen, für die eine Embolisation der Gebärmuttermyome und/oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind. • Weitere Ausschlussgründe: A3 (Abweichende Vergleichstherapie) in Kombination mit A7 (kürzere Studiendauer) In den beiden Studien VENUS 1 (NCT02147197) und VENUS 2 (NCT02147158) war über die gemäß Einschlusskriterium E7 geforderte Mindeststudiendauer von 24 Wochen keine durchgehende Behandlung mit Placebo vorgesehen, die der durchgängigen Behandlung mit Placebo in den ersten 24 Wochen der beiden Linzagolix-Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 entsprochen hätte (93, 94). Die Vergleichstherapie der beiden Studien umfasst zwar grundsätzlich eine Behandlung mit Placebo, diese ist jedoch aufgrund des jeweiligen Studiendesigns kürzer (12 Wochen in VENUS 1) bzw. unterbrochen (12 Wochen Placebo-Behandlung → Therapiepause über 2 Menstruationszyklen → zweite Placebo-Behandlung über 12 Wochen in VENUS 2) und somit nicht hinreichend ähnlich zur Placebo-Behandlung in den Linzagolix-Studien. Ein indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Placebo über einen Studienzeitraum von mindestens 24 Wochen ist somit nicht adäquat durchführbar. • Weitere Ausschlussgründe: A2 (Abweichende Intervention) Wie bereits weiter oben ausgeführt, soll die patientenindividuelle Therapieentscheidung zu Studienbeginn vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. In den Studien VENUS 1 und VENUS 2 wurde die Behandlung mit UPA gegenüber Placebo untersucht. Die Studienmedikation wurde jedoch nicht patientenindividuell vor Randomisierung zugeteilt. Im Rahmen der Studien wurde somit nicht sichergestellt, dass die eingeschlossenen Patientinnen mit UPA die für sie patientenindividuell am besten geeignete Therapie unter der Auswahl invasiver und symptomorientierter Behandlungsmöglichkeiten erhalten haben. (vergleiche Eintrag zu den Studien LIBERTY 1, LIBERTY 2 und LIBERTY randomized withdrawal study in dieser Tabelle). Verstärkt wird diese Unsicherheit durch die von dem zugelassenen Anwendungsgebiet von UPA abweichenden Studienpopulationen der Studien VENUS 1 und VENUS 2 (s. o.). Die Studien bilden folglich die vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet von Linzagolix bestimmte zVT nicht hinreichend ab.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	Auf die Darstellung eines indirekten Vergleichs wird aufgrund bestehender Unsicherheiten, insbesondere hinsichtlich der Relevanz der Studienpopulationen für das zugelassene Anwendungsgebiet von UPA, der fehlenden Vergleichbarkeit der Behandlung mit dem Brückenkomparator Placebo, sowie der Eignung von UPA als patientenindividuell am besten geeignete Umsetzung der zVT in den Studien VENUS 1 und VENUS 2 verzichtet.
ASTEROID 2 NCT02465814 und JapicCTI -142718	<ul style="list-style-type: none"> • Primärer Ausschlussgrund: A1 (Abweichende Patientenpopulation) Rationale siehe VENUS 1 und VENUS 2 (Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ASTEROID 2 (NCT02465814) und JapicCTI -142718 siehe (95, 96)) • Weitere Ausschlussgründe: A3 (Abweichende Vergleichstherapie) in Kombination mit A7 (kürzere Studiendauer) In den beiden Studien ASTEROID 2 (NCT02465814) und JapicCTI -142718 war über die gemäß Einschlusskriterium E7 geforderte Mindeststudiendauer von 24 Wochen keine durchgehende Behandlung mit Placebo vorgesehen, die der durchgängigen Behandlung mit Placebo in den ersten 24 Wochen der beiden Linzagolix-Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 entsprochen hätte. Die Vergleichstherapie der beiden Studien umfasst zwar grundsätzlich eine Behandlung mit Placebo, diese ist jedoch aufgrund der kürzeren Behandlungsdauer (12 Wochen in JapicCTI -142718) bzw. des Cross-over-Designs (Cross-over Placebo → UPA bzw. Vilaprisan oder UPA → Placebo in ASTEROID 2) nicht hinreichend ähnlich zur Placebo-Behandlung in den Linzagolix-Studien und eignet sich folglich nicht für einen indirekten Vergleich über einen Studienzeitraum von mindestens 24 Wochen (95, 96). • Weitere Ausschlussgründe: A2 (Abweichende Intervention) Rationale siehe VENUS 1 und VENUS 2 (Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ASTEROID 2 (NCT02465814) und JapicCTI -142718 siehe (95, 96)) <p>Auf die Darstellung eines indirekten Vergleichs wird aufgrund bestehender Unsicherheiten, insbesondere hinsichtlich der Relevanz der Studienpopulationen für das zugelassene Anwendungsgebiet von UPA, der fehlenden Vergleichbarkeit der Behandlung mit dem Brückenkomparator Placebo, sowie der Eignung von UPA als patientenindividuell am besten geeignete Umsetzung der zVT in den Studien ASTEROID 2 und JapicCTI -142718 verzichtet.</p>
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; d. h.: das heißt; E2: Estradiol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NETA: Norethisteronacetat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. o.: siehe oben; UPA: Ulipristalacetat; z. B.: zum Beispiel; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.	

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.4.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-92: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.4.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-95: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.4.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die hier vorliegende Nutzenbewertung von Linzagolix im zu bewertenden Anwendungsgebiet, der Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen, konnte keine Studie identifiziert werden, welche die vom G-BA bestimmte zVT adäquat und umfassend in einem direkten oder indirekten Vergleich zu Linzagolix abbildet. Die zulassungsbegründenden Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 werden in der vorliegenden Bewertung dennoch als relevant für die Einordnung des medizinischen Nutzens von Linzagolix erachtet und supportiv dargestellt.

Studienqualität und Evidenzstufe

PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 sind prospektive, randomisierte, parallele, doppelblinde, multizentrische Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Linzagolix bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen. Beide Studien entsprechen gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV der Evidenzstufe Ib. Die methodische Qualität der Studien wurde gemäß G-BA Vorlagen anhand des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E) überprüft und als hoch bewertet. Die Zuteilung der Patientinnen in die jeweiligen Studienarme erfolgte mittels IWRS anhand einer Computer-generierten Randomisierungsliste entsprechend der zufälligen Behandlungszuordnung auf Basis permutierter Blöcke. Die Patientinnen und Endpunkterheber waren während der gesamten Studiendauer verblindet. Alle Endpunkte wurden entsprechend adäquater und in der klinischen Praxis etablierter Methoden sowie gemäß der Präspezifizierung im Studienprotokoll erhoben. Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential wird entsprechend als niedrig eingestuft.

Die Studie PRIMROSE 1 wurde in den USA und die Studie PRIMROSE 2 zum Großteil in Europa durchgeführt. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 auf den deutschen Versorgungskontext ist insgesamt gegeben. Insbesondere die vorwiegend europäisch durchgeführte Studie PRIMROSE 2 ist für den deutschen Versorgungskontext besonders aussagekräftig, da hier eine vergleichbare demografische Zusammensetzung der Patientenpopulation abgebildet wird. Entsprechend werden die Ergebnisse der Studie PRIMROSE 2 in der Gesamtschau zum medizinischen Nutzen von Linzagolix als primär relevante Evidenz berücksichtigt.

In der Gesamtschau ergibt sich für die zum Nachweis des medizinischen Nutzens von Linzagolix herangezogenen Studien eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Validität der Endpunkte

Die Validität der im vorgelegten Nutzendossier dargestellten Endpunkte ist als hoch einzuschätzen. Für die Nutzenbewertung von Linzagolix wurden patientenrelevante Endpunkte hinsichtlich Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit berichtet.

Morbidität

Uterusmyome gehen mit zahlreichen einschränkenden und belastenden Symptomen einher. Zur Darstellung der Morbidität wurden die patientenrelevanten Endpunkte *Reduktion schwerer menstrueller Blutungen, Amenorrhoe, Schmerz, UFS-QoL Symptom Severity Score, EQ-5D VAS* und *PGI-I* erhoben und berichtet. Die Endpunkte *Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen* und *Reduktion des Myom- und Uterusvolumens* wurden als klinisch relevante Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet ergänzend dargestellt.

Schwere menstruelle Blutungen sind das häufigste Symptom bei Patientinnen mit Uterusmyomen. Dauerhafte und/oder wiederkehrende Hypermenorrhoe kann zu einer sekundären Anämie mit weiteren Belastungen für die Patientinnen führen (13, 32). Auch das IQWiG sieht in der Reduktion von schwerem menstruellem Blutverlust bis hin zur Normalisierung des Blutungsvolumens ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung von Uterusmyomen (34, 35). Die zugrunde liegende Methodik wurde bereits im Rahmen einer Nutzenbewertung vom IQWiG als auch des G-BA als valide anerkannt (11, 37). Eine Reduktion schwerer menstrueller Blutungen bis hin zum Zustand einer *Amenorrhoe* stellt daher für Patientinnen ein zentrales Therapieziel dar.

Neben schweren menstruellen Blutungen zählen *Schmerzen* zu den häufigsten Symptomen von Uterusmyomen (12, 25, 46). Dauerhafte Schmerzen im Beckenbereich gehören zu den häufigsten klinischen Anzeichen für Myome und auch Schmerzen in Beinen und Rücken wurden als weit verbreitete Symptome identifiziert (12, 25, 47). Die anhaltenden, teilweise chronifizierten Schmerzen führen bei betroffenen Frauen zu erheblichen gesundheitlichen Problemen und als Resultat zu einer reduzierten Lebensqualität (12, 13). Die verwendete NRS ist ein anerkanntes und validiertes Erhebungsinstrument zur Untersuchung von patientenberichteten Schmerzen (36, 51-53).

Der *PGI-I* ist ein in verschiedenen Anwendungsgebieten validiertes Erhebungsinstrument und wird in klinischen Studien regelmäßig zur Erfassung der Veränderung des Gesundheitszustandes von Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen eingesetzt (14-16). Die patientenberichtete Erfassung von Veränderungen im Gesundheitszustand mittels PGI-I wird auch vom G-BA als patientenrelevant erachtet (17, 36).

Der *UFS-QoL*-Fragebogen ist ein validiertes patientenberichtetes Erhebungsinstrument zur Erfassung der Symptomschwere und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen mit Uterusmyomen (19, 20). Auch im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde der UFS-QoL-Fragebogen bereits als valide anerkannt und der *Symptom Severity Score* zur Nutzenbewertung herangezogen (11, 26).

Der *EQ-5D* ist ein etabliertes, standardisiertes, krankheitsübergreifendes patientenberichtetes Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustands, einfach in der Handhabung und für verschiedene Länder, Patientengruppen und Indikationen validiert (62-64). Entsprechend hat der G-BA bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren den durch die EQ-5D VAS ermittelten Gesundheitszustand zur Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Uterusmyome gehen mit einer Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher. Zur Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Endpunkt *UFS-QoL-Gesamtscore* erhoben und zum Nachweis des medizinischen Nutzens herangezogen. Der UFS-QoL-Fragebogen ist ein validiertes patientenberichtetes Erhebungsinstrument zur Erfassung der Symptomschwere und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen mit Uterusmyomen (19, 20). Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde der UFS-QoL-Fragebogen bereits als valide anerkannt und der Gesamtscore zur Nutzenbewertung herangezogen (11, 26).

Sicherheit und Verträglichkeit

Zur Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit von Linzagolix wurden die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse* sowie ergänzend der klinisch relevante Endpunkt *Reduktion der Knochenmineraldichte* erhoben und berichtet.

Unerwünschte Ereignisse wurden in eCRFs erfasst. Die Einteilung der UE nach Schweregrad erfolgte gemäß Studienprotokoll anhand präspezifizierter Kriterien. Die Bezeichnung der Art der UE erfolgte gemäß MedRA Version 23.0 nach SOC und PT. Gemäß VerFO des G-BA gilt die Verringerung von Nebenwirkungen in Form von UE als patientenrelevant und wird zur Herleitung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens herangezogen (28).

In der Gesamtschau ergibt sich für die zum Nachweis des medizinischen Nutzens herangezogenen Studien und die erhobenen Endpunkte eine hohe Aussagekraft und Ergebnis-sicherheit.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Linzagolix (Yselty®) ist zur Behandlung von erwachsenen Frauen mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen zugelassen. Die Therapie der mit Uterusmyomen assoziierten Symptome ist aufgrund der Heterogenität der Symptome per se, der unterschiedlich empfundenen Belastung sowie der jeweiligen Lebenssituationen der betroffenen Patientinnen individuell unterschiedlich.

Linzagolix adressiert diesen spezifischen therapeutischen Bedarf für alle betroffenen Patientinnen insbesondere durch die Möglichkeit der flexiblen Dosierung (100 mg (partielle E2-Suppression); 200 mg (vollständige E2-Suppression)), welche zudem bei Bedarf durch eine ABT ergänzt werden kann. Linzagolix bietet somit als erstes zugelassenes Arzneimittel in der vorliegenden Indikation die Möglichkeit einer patientenindividuellen symptom- und bedürfnisorientierten Behandlung. Linzagolix stellt zudem erstmals eine kausale, effektive und langfristig einsetzbare Therapieoption auch für Frauen dar, die aufgrund von Kontraindikationen keine ABT nehmen dürfen, aufgrund von Risikofaktoren keine ABT nehmen

sollten oder die aufgrund der Risiken und Nebenwirkungen einer hormonellen Ersatztherapie keine ABT einnehmen möchten (97, 98).

Die zulassungsrelevanten Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 bilden durch ihren Placebo-Arm einen Vergleich mit einer in der Behandlungsrealität für viele Patientinnen fehlenden adäquaten Therapieoption ab („abwartendes Vorgehen“). Durch die auch in vorbenanntem Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2022-B-232) vermerkte eindeutige Behandlungsbedürftigkeit der mäßig bis stark symptomatischen Patientinnen im Anwendungsgebiet, stellt ein beobachtendes Abwarten auch aus Sicht des G-BA jedoch nicht mehr eine adäquate Option als zVT dar (1).

Daher wird basierend auf den Ergebnissen der Studien PRIMROSE 2 und PRIMROSE 1 nachfolgend kein formaler Zusatznutzen abgeleitet. Gleichwohl wird die vorliegende Evidenz gegenüber beobachtendem Abwarten supportiv herangezogen, um das Ausmaß des Behandlungsvorteils (medizinischer Nutzen) von Linzagolix zu bewerten (siehe Tabelle 4-97).

Tabelle 4-97: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 einschließlich Ableitung des medizinischen Nutzens

Endpunkt- dimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Studie P1/P2 <i>Woche 24</i>	Behandlungseffekt: Effektschätzer RR/HR [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
I. Morbidität			
<i>Reduktion schwerer menstrueller Blutungen</i>			Beträchtlich
Anteil der Patientinnen mit schwerer menstrueller Blutung			
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 0,52 [0,37; 0,74] p=0,0001	Beträchtlich bis erheblich
	P1	RR: 0,62 [0,45; 0,85] p=0,0026	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 0,38 [0,27; 0,52] p<0,0001	
	P1	RR: 0,49 [0,37; 0,66] p<0,0001	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 0,38 [0,28; 0,52] p<0,0001	
	P1	RR: 0,53 [0,39; 0,71] p<0,0001	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 0,31 [0,23; 0,43] p<0,0001	
	P1	RR: 0,46 [0,35; 0,62] p<0,0001	
<i>Amenorrhoe</i>			Beträchtlich
Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe			
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 1,34 [1,14; 1,57] p=0,0002	Gering bis erheblich
	P1	RR: 1,27 [1,05; 1,54] p=0,0095	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 3,02 [2,21; 4,11] p<0,0001	
	P1	RR: 1,97 [1,52; 2,54] p<0,0001	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 2,43 [1,86; 3,17] p<0,0001	
	P1	RR: 1,36 [1,12; 1,64] p=0,0013	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 4,54 [3,02; 6,84] p<0,0001	
	P1	RR: 1,86 [1,45; 2,38] p<0,0001	
<i>Schmerz</i>			Beträchtlich
Anteil der Patientinnen mit Verbesserung um mind. 15 % der NRS-Skalenspannweite			
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 0,71 [0,50; 1,00] p=0,0484	Gering bis erheblich
	P1	RR: 0,63 [0,42; 0,95] p=0,0248	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 0,55 [0,40; 0,75] p<0,0001	
	P1	RR: 0,47 [0,33; 0,67] p<0,0001	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 0,60 [0,43; 0,83] p=0,0012	
	P1	RR: 0,51 [0,35; 0,75] p=0,0002	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 0,69 [0,49; 0,97] p=0,0321	
	P1	RR: 0,49 [0,33; 0,71] p<0,0001	

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

Endpunkt- dimension Endpunkt Operationalisierung	Studie P1/P2 Woche 24	Behandlungseffekt: Effektschätzer RR/HR [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
<i>Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)</i>			Beträchtlich
Anteil der Patientinnen mit einem PGI-I von 1 oder 2 Punkten			
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 0,69 [0,47; 1,00] p=0,0469	Gering bis erheblich
	P1	RR: 0,56 [0,36; 0,89] p=0,0107	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 0,44 [0,32; 0,61] p<0,0001	
	P1	RR: 0,37 [0,25; 0,56] p<0,0001	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 0,46 [0,34; 0,64] p<0,0001	
	P1	RR: 0,40 [0,26; 0,61] p<0,0001	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 0,39 [0,28; 0,53] p<0,0001	
	P1	RR: 0,38 [0,25; 0,58] p<0,0001	
<i>UFS-QoL Symptom Severity Score</i>			Beträchtlich
Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite			
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 0,68 [0,49; 0,94] p=0,0186	Gering bis erheblich
	P1	RR: 0,47 [0,32; 0,69] p<0,0001	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 0,54 [0,40; 0,73] p<0,0001	
	P1	RR: 0,41 [0,28; 0,59] p<0,0001	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 0,56 [0,41; 0,75] p<0,0001	
	P1	RR: 0,41 [0,28; 0,59] p<0,0001	
	P1	RR: 0,69 [0,42; 1,15] p=0,1230	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 0,48 [0,36; 0,63] p<0,0001	
	P1	RR: 0,40 [0,28; 0,58] p<0,0001	
<i>EQ-5D VAS</i>			Kein zusätzlicher medizinischer Nutzen
Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite			
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 0,74 [0,44; 1,22] p=0,2371	Kein zusätzlicher medizinischer Nutzen bis gering
	P1	RR: 0,45 [0,21; 0,96] p=0,0311	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 0,64 [0,39; 1,03] p=0,0614	
	P1	RR: 0,48 [0,23; 1,00] p=0,0418	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 1,08 [0,61; 1,90] p=0,7915	
	P1	RR: 0,63 [0,28; 1,42] p=0,2631	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 0,72 [0,44; 1,18] p=0,1911	
	P1	RR: 0,53 [0,25; 1,15] p=0,1007	

Endpunkt- dimension Endpunkt Operationalisierung	Studie P1/P2 Woche 24	Behandlungseffekt: Effektschätzer RR/HR [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
II. Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
UFS-QoL Gesamtscore			Beträchtlich
Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite			
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 0,47 [0,31; 0,73] p=0,0004	beträchtlich bis erheblich
	P1	RR: 0,54 [0,38; 0,77] p=0,0003	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 0,35 [0,23; 0,52] p<0,0001	
	P1	RR: 0,51 [0,36; 0,72] p<0,0001	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 0,41 [0,27; 0,62] p<0,0001	
	P1	RR: 0,50 [0,35; 0,70] p<0,0001	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 0,35 [0,24; 0,53] p<0,0001	
	P1	RR: 0,57 [0,40; 0,82] p=0,0011	
III. Sicherheit			
UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen			Kein zusätzlicher medizinischer Nutzen / größerer Schaden
Jegliche UE			
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 1,12 [0,86; 1,46] p=0,3914	Kein zusätzlicher medizinischer Nutzen / größerer Schaden
	P1	RR: 1,32 [0,94; 1,85] p=0,1039	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 1,36 [1,02; 1,80] p=0,0341	
	P1	RR: 1,41 [1,00; 1,98] p=0,0472	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 0,98 [0,77; 1,26] p=0,8997	
	P1	RR: 1,07 [0,79; 1,44] p=0,6586	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 1,15 [0,88; 1,49] p=0,3045	
	P1	RR: 1,11 [0,82; 1,51] p=0,4939	
Schwere UE			
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 1,01 [0,96; 1,08] p=0,6308	Kein zusätzlicher medizinischer Nutzen / größerer Schaden
	P1	RR: 0,98 [0,92; 1,05] p=0,6032	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 1,03 [0,97; 1,10] p=0,3537	
	P1	RR: 1,01 [0,93; 1,09] p=0,8442	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 1,02 [0,96; 1,08] p=0,5367	
	P1	RR: 0,96 [0,90; 1,02] p=0,1680	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 0,99 [0,94; 1,04] p=0,7603	
	P1	RR: 0,96 [0,90; 1,02] p=0,1977	

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

Endpunkt- dimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Studie P1/P2 <i>Woche 24</i>	Behandlungseffekt: Effektschätzer RR/HR [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
Schwerwiegende UE (SUE)			Kein zusätzlicher medizinischer Nutzen / größerer Schaden
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 0,99 [0,96; 1,02] p=0,5920	
	P1	RR: 1,01 [0,97; 1,06] p=0,6119	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 0,99 [0,96; 1,02] p=0,5736	
	P1	n.b.	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 1,03 [0,98; 1,08] p=0,2586	
	P1	n.b.	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 0,99 [0,96; 1,02] p=0,5797	
	P1	RR: 1,01 [0,97; 1,05] p=0,6478	
UE, die zum Therapieabbruch führen			
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 1,00 [0,93; 1,08] p=0,9025	
	P1	RR: 0,97 [0,89; 1,06] p=0,5001	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 1,04 [0,96; 1,13] p=0,3282	
	P1	RR: 1,01 [0,92; 1,10] p=0,8666	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 1,00 [0,93; 1,08] p=0,9861	
	P1	RR: 1,00 [0,91; 1,09] p=0,9119	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 1,00 [0,93; 1,08] p=0,9322	
	P1	RR: 1,00 [0,91; 1,09] p=0,9720	
<p>Relatives Risiko und zugehöriges 95 %-KI basieren auf der CMH-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere).</p> <p>Hazard Ratio und zugehöriges 95 %-KI basieren auf dem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere).</p> <p>Ergebnisse zur Wirksamkeit zu Woche 24 beruhen auf dem FAS. Ergebnisse zur Sicherheit zu Woche 24 beruhen auf dem SAF.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Visuelle Analog Skala ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i>; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; mind.: mindestens; n.b.: nicht berechenbar; NRS: Numerische Bewertungsskala; PGI-I: <i>Patient Global Impression of Improvement</i>; PT: bevorzugter Begriff; P1: PRIMROSE 1; P2: PRIMROSE 2; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i>; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; UFS-QoL: <i>Uterine Fibroid Quality of Life</i>.</p> <p>Quelle: (4, 5, 9, 22)</p>			

Morbidität

Reduktion schwerer menstrueller Blutungen

Schwere menstruelle Blutungen sind das häufigste Symptom bei Patientinnen mit Uterusmyomen. Die Behandlung mit Linzagolix reduziert schwere menstruelle Blutungen signifikant und in beträchtlichem Ausmaß im Vergleich zum Kontrollarm. Diese bedeutsame Reduktion wird in allen zugelassenen Dosierungen von Linzagolix schnell erreicht und hält bis zur letzten

Erhebung nach 52 Wochen an (siehe Tabelle 4-27). In der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten europäischen Studie PRIMROSE 2 erreichten 57 – 94 % der Patientinnen der Behandlungsarme mit Linzagolix gegenüber 29 % der Patientinnen im Kontrollarm zu Woche 24 eine klinisch relevante Reduktion schwerer menstrueller Blutungen. Die Ereigniszeitanalysen belegen zudem den schnell einsetzenden, bedeutsamen und deutlichen Behandlungseffekt. Die Reduktion schwerer menstrueller Blutungen zeigt sich konsistent bei Betrachtung der weiteren Operationalisierungen, d. h. des gesenkten tatsächlichen menstruellen Blutverlusts und der reduzierten Blutungstage und auch bei Betrachtung der Ergebnisse der Studie PRIMROSE 1 (siehe Tabelle 4-29 und Tabelle 4-31).

In der Gesamtschau lässt sich ein **beträchtlicher medizinischer Nutzen** für Linzagolix für den Endpunkt *Reduktion schwerer menstrueller Blutungen* ableiten.

Amenorrhoe

Die Reduktion der schweren menstruellen Blutungen bis hin zur Amenorrhoe, d. h. die größtmögliche Reduktion schwerer menstrueller Blutungen, stellt für betroffene Patientinnen ein relevantes Therapieziel dar. In den für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurde der Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe berechnet und zusätzlich eine entsprechende Ereigniszeitanalyse durchgeführt. Beide Analysen zeigen konsistent eine signifikante und bedeutsame Überlegenheit von Linzagolix gegenüber dem Kontrollarm hinsichtlich des Erreichens einer Amenorrhoe. In der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten europäischen Studie PRIMROSE 2 erreichten 34 – 81 % der Patientinnen der Behandlungsarme mit Linzagolix gegenüber 12 % der Patientinnen im Kontrollarm zu Woche 24 eine Amenorrhoe. Die Ereigniszeitanalysen bestätigen die bedeutsame Überlegenheit von Linzagolix mit einer 3,5- bis 14,3-fach höheren Wahrscheinlichkeit eine Amenorrhoe zu erreichen als im Kontrollarm. Auch in der Studie PRIMROSE 1 zeigt sich dieser deutliche medizinische Nutzen von Linzagolix hinsichtlich des Erreichens einer Amenorrhoe.

In der Gesamtschau lässt sich ein **beträchtlicher medizinischer Nutzen** für Linzagolix für den Endpunkt *Amenorrhoe* ableiten.

Schmerz

Neben schweren menstruellen Blutungen zählen Schmerzen zu den häufigen Symptomen von Uterusmyomen. Diese treten insbesondere im Beckenbereich auf und können bei betroffenen Frauen zu einer erheblich reduzierten Lebensqualität führen (12, 13). Die Behandlung mit Linzagolix verbesserte die Schmerzen in allen zugelassenen Dosierungen und zeigte eine signifikante Überlegenheit gegenüber dem Kontrollarm. Bei Betrachtung der klinisch relevanten Schwelle von 15 % der NRS-Skalenspannweite zeigt sich in der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten europäischen Studie PRIMROSE 2 bei 53 – 68 % der Patientinnen in den Behandlungsarmen mit Linzagolix gegenüber 37 % der Patientinnen im Kontrollarm eine klinisch relevante, für die Patientinnen spürbare Reduktion der Schmerzen. Eine Behandlung mit Linzagolix kann demnach die Schmerzen der Patientinnen substantiell und signifikant lindern. Die Ergebnisse der Studie PRIMROSE 1 bestätigen diesen medizinischen Nutzen von Linzagolix hinsichtlich der spürbaren Reduktion der Schmerzen.

In der Gesamtschau lässt sich ein **beträchtlicher medizinischer Nutzen** für Linzagolix für den Endpunkt *Schmerz* ableiten.

PGI-I

Der *PGI-I* ist ein validiertes Erhebungsinstrument und wird in klinischen Studien regelmäßig zur Erfassung der Veränderung des Gesundheitszustandes von Studienteilnehmern eingesetzt (14-17). Die Patientinnen sollten zu verschiedenen Analysezeitpunkten ihre menstruellen/vaginalen Blutungen im Vergleich zu Studienbeginn einschätzen, d. h. den Behandlungseffekt selbst auf einer 7-Punkt-Skala angeben, wobei die Werte 1 (sehr viel besser) und 2 (viel besser) als klinisch relevante Responder betrachtet wurden. Skalenwerte von 1 oder 2 Punkten (14 % bzw. 28 % der Skalenspannweite) werden gemäß ihrer Definition (1 = *very much better* | sehr viel besser; 2 = *much better* | viel besser) als hinreichend sichere spürbare Verbesserung betrachtet und decken die vom IQWiG vorgegebene relevante Schwelle von 15 % ab (18).

In der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten, europäischen Studie PRIMROSE 2 erreichten 49 – 86 % der Patientinnen in den Behandlungsarmen mit Linzagolix gegenüber 33 % der Patientinnen im Kontrollarm eine klinisch relevante Verbesserung der menstruellen/vaginalen Blutungen, was einer statistisch signifikanten Überlegenheit der Linzagolix-Behandlung entspricht. Auch die Ergebnisse der Studie PRIMROSE 1 bestätigen diesen medizinischen Nutzen von Linzagolix hinsichtlich einer klinisch relevanten Verbesserung der menstruellen/vaginalen Blutungen.

In der Gesamtschau lässt sich ein **beträchtlicher medizinischer Nutzen** für Linzagolix für den Endpunkt *PGI-I* ableiten.

UFS-QoL-Symptom Severity Score

Mittels des *Symptom Severity Scores* des *UFS-QoL*-Fragebogens schätzen die Patientinnen die Symptomschwere ihrer Uterusmyome selbst ein (19, 20). Die Patientinnen beantworten acht Fragen zu verschiedenen patientenrelevanten Symptomkategorien, etwa Schwere der menstruellen Blutungen, Druckgefühl im Beckenbereich und Fatigue. Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden die Ergebnisse unter Berücksichtigung des vom IQWiG festgelegten Responderkriteriums von 15 % der Skalenspannweite verwendet.

Die Behandlung mit Linzagolix verbessert die Uterusmyom assoziierten Symptome in allen Studienarmen. In der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten europäischen Studie PRIMROSE 2 erzielten 58 – 83 % der Patientinnen in den Behandlungsarmen mit Linzagolix gegenüber 40 % der Patientinnen im Kontrollarm eine klinisch relevante Verbesserung der Symptomatik, was einer statistisch signifikanten Überlegenheit der Behandlung mit Linzagolix entspricht. Die Ergebnisse weisen einen klinisch relevanten und signifikanten Behandlungseffekt für die verschiedenen Dosierungen von Linzagolix in den patientenrelevanten Skalen des *Symptom Severity Scores* wie etwa Schwere und Dauer der Blutung, Druckgefühl und Erschöpfung nach. Auch die Ergebnisse der Studie PRIMROSE 1 bestätigen diesen medizinischen Nutzen von Linzagolix hinsichtlich einer klinisch relevanten Verbesserung der Symptomatik.

In der Gesamtschau lässt sich ein **beträchtlicher medizinischer Nutzen** für Linzagolix für den Endpunkt *UFS-QoL-Symptom Severity Score* ableiten.

EQ-5D-VAS

Die *Visuelle Analog Skala* des *EQ-5D* wird regelhaft in Nutzenbewertungsverfahren in der Kategorie Morbidität herangezogen (21). Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden die Ergebnisse unter Berücksichtigung des vom IQWiG festgelegten Responderkriteriums von 15 % der Skalenspannweite verwendet.

Bei Betrachtung der verschiedenen Dosierungen von Linzagolix zeigen sich in den Studien PRIMROSE 2 und PRIMROSE 1 grundsätzlich numerische und teilweise signifikante Vorteile für die Behandlungsarme mit Linzagolix.

In der Gesamtschau (größtenteils numerische und nur teilweise signifikante Überlegenheit) lässt sich das Ausmaß eines medizinischen Nutzens nicht ableiten, es liegt **kein zusätzlicher medizinischer Nutzen** von Linzagolix für den Endpunkt *EQ-5D-VAS* vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

UFS-QoL Gesamtscore

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen wurde in den vorliegenden Studien mittels *UFS-QoL*-Gesamtscore erhoben. Die Patientinnen schätzen ihre Lebensqualität in den Bereichen Besorgnis, Aktivität, Energie/Stimmung, Kontrolle, Selbstbewusstsein und sexuelle Funktion selbst ein. Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden die Ergebnisse unter Berücksichtigung des vom IQWiG festgelegten Responderkriteriums von 15 % der Skalenspannweite verwendet.

In der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten europäischen Studie PRIMROSE 2 zeigte sich für die Behandlung mit Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen eine statistisch signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Anteil der Patientinnen mit einer klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lag in den Behandlungsarmen mit Linzagolix bei 51 – 71 % gegenüber 24 % im Kontrollarm. Auch die Ergebnisse der Studie PRIMROSE 1 bestätigen diese klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Linzagolix.

In der Gesamtschau lässt sich ein **beträchtlicher medizinischer Nutzen** für Linzagolix für den Endpunkt *UFS-QoL Gesamtscore* ableiten.

Sicherheit und Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

In den vorliegenden Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 traten in Bezug auf *Schwere, Schwerwiegende* sowie *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zugunsten oder zuungunsten von Linzagolix auf. Hinsichtlich *Jeglicher Unerwünschter Ereignisse* traten signifikante Behandlungs-

unterschiede zuungunsten von Linzagolix in der Dosierung von 200 mg auf. Die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls liegt knapp über 1, in den Ergebnissen zu jegliche UE sind auch Ereignisse umfasst, die nicht per se patientenrelevant sind (z. B. Laborparameter), sodass von keinem klinisch relevanten Nachteil auszugehen ist. Bei Betrachtung der *Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT* zeigten sich lediglich vereinzelt statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Linzagolix. Diese Ereignisse waren allesamt nicht schwer oder schwerwiegend und führten nicht zu signifikant erhöhten Therapieabbrüchen.

In der Gesamtschau liegt **kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder größeren Schaden** für die Therapie mit Linzagolix hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit gegenüber einer Behandlung mit Placebo vor. Eine aktive Therapie mit Linzagolix führt somit zu keinen Sicherheitsnachteilen gegenüber dem Auslass einer aktiven Therapie, bei gleichzeitigen signifikanten Wirksamkeitsvorteilen in der Behandlung des symptomatischen Uterusmyoms.

Aussagesicherheit

PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 sind prospektive, randomisierte, parallele, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Linzagolix bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen. Beide Studien entsprechen gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV der Evidenzstufe Ib. Patientinnen und Prüfärzte waren während der gesamten Studiendauer verblindet. Alle Endpunkte werden entsprechend objektiver und adäquater Methoden erhoben. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft. Insbesondere die europäische Studie PRIMROSE 2 ist für den deutschen Versorgungskontext aussagekräftig, da hier eine vergleichbare demografische Zusammensetzung der Patientenpopulation abgebildet wird. In der Gesamtschau ergibt sich für die zum Nachweis des medizinischen Nutzens herangezogenen Studien damit eine hohe Aussagesicherheit eines Belegs. Die zwei vorgelegten Studien wurden insbesondere aufgrund von Unterschieden in der Studienpopulation nicht für eine Meta-Analyse herangezogen (siehe 4.2.5.3).

Gesamtschau der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Linzagolix ist ein oral einnehmbarer Rezeptorantagonist des GnRH und wird bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen eingesetzt. Uterusmyome sind gutartige, hormonsensitive Tumore der glatten Muskulatur des Uterus, welche vornehmlich bei Frauen im gebärfähigen Alter auftreten (23). Sie gehen häufig mit behandlungsbedürftigen Symptomen wie chronischen, schweren menstruellen Blutungen, einschließlich plötzlich einsetzender Schwallblutungen, Anämie und starken chronischen Schmerzen einher (12, 24, 25). Die Therapie der mit Uterusmyomen assoziierten Symptome ist aufgrund der Heterogenität der Symptome per se, der unterschiedlich empfundenen Belastung sowie der jeweiligen Lebenssituationen der betroffenen Patientinnen individuell unterschiedlich.

Linzagolix ist das erste zugelassene Arzneimittel in der vorliegenden Indikation mit der Möglichkeit einer patientenindividuellen symptom- und bedürfnisorientierten Behandlung und stellt zudem die erste kausale, langfristige einsetzbare pharmakologische Therapieoption auch für Frauen dar, die aufgrund von Kontraindikationen keine ABT nehmen dürfen, aufgrund von Risikofaktoren keine ABT nehmen sollten oder die aufgrund der Risiken und Nebenwirkungen einer hormonellen Ersatztherapie keine ABT einnehmen möchten. Linzagolix deckt somit den spezifischen therapeutischen Bedarf einer symptom- und bedürfnisorientierten, individuell anpassbaren und langfristig sicheren medikamentösen Therapie für alle betroffenen Patientinnen. Somit stellt Linzagolix einen Meilenstein in der medikamentösen Therapie von Uterusmyomen dar.

Die hohe Wirksamkeit und Sicherheit von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde in zwei RCTs, den Studien PRIMROSE 2 und PRIMROSE 1, belegt. In der Gesamtschau dieser Ergebnisse ergibt sich für Linzagolix eine überzeugende und bedeutsame Wirksamkeit in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität. Insbesondere die beträchtliche Reduktion schwerer menstrueller Blutungen in kurzer Zeit ist für die betroffenen Patientinnen von enormer Bedeutung. Zusammen mit der Verminderung von Schmerzen und Reduktion der Belastung durch menstruelle/vaginale Blutungen entspricht dies einer spürbaren Linderung der Erkrankung, was sich zudem in einer klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegelt und den medizinischen Nutzen der Behandlung unterstreicht. Die Reduktion schwerer menstrueller Blutungen trägt zudem dazu bei, dass sich die Hämoglobinkonzentration bei anämischen Patientinnen wieder erhöht bzw. normalisiert. Darüber hinaus ermöglicht die Behandlung mit Linzagolix mit vollständiger E2-Suppression (200 mg) eine klinisch relevante Reduktion des Myom- und Uterusvolumens, sodass auch Drucksymptomatik oder andere Beeinträchtigungen, die maßgeblich durch das Myom- bzw. Uterusvolumen bedingt werden, adressiert werden können. Behandlungsrelevante Einschränkungen hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit liegen nicht vor, sodass es keinen Anhaltspunkt gibt, der den hohen medizinischen Nutzen der Behandlung mit Linzagolix in Frage stellen würde.

In den zulassungsrelevanten Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 ist durch den Vergleich mit Placebo formal kein Vergleich gegenüber der im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmten zVT möglich. Durch die auch in vorbenanntem Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2022-B-232) vermerkte eindeutige Behandlungsbedürftigkeit der mäßig bis stark symptomatischen Patientinnen mit Uterusmyomen, stellt ein beobachtendes Abwarten keine adäquate Option in der klinischen Realität dar und wird daher auch aus Sicht des G-BA gegenwärtig nicht als zVT betrachtet (1). Anhand der Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 wird daher kein formaler Zusatznutzen abgeleitet.

Gleichwohl sind die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 in der vorliegenden Bewertung für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens von Linzagolix relevant. In der Gesamtschau ergibt sich aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs vieler betroffener Frauen und der überzeugenden und bedeutsamen Wirksamkeit gegenüber beobachtendem Abwarten ein beträchtlicher medizinischer

Nutzen für Linzagolix. Eine aktive Therapie mit Linzagolix führt zu keinen Sicherheitsnachteilen gegenüber beobachtendem Abwarten, d. h. dem Auslass einer aktiven Therapie, bei gleichzeitigen signifikanten Wirksamkeitsvorteilen in der Behandlung des symptomatischen Uterusmyoms.

Diese Bewertung des medizinischen Nutzens von Linzagolix hat auch im Kontext einer einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 5 Satz 1 Verfo und der bereits erfolgten Nutzenbewertung des GnRH-Rezeptorantagonisten Relugolix in fester Kombination mit E2/NETA im vorliegenden Anwendungsgebiet hohe Relevanz, um den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Linzagolix gegenüber beobachtendem Abwarten auch im Kontext der erfolgten Nutzenbewertung von Relugolix/E2/NETA gegenüber beobachtendem Abwarten einordnen zu können. Eine entsprechende Gegenüberstellung der Ergebnisse der vorliegenden Bewertung für Linzagolix und der vorgenommenen Bewertung von Relugolix/E2/NETA durch den G-BA ist in Tabelle 4-98 zusammengefasst.

Tabelle 4-98: Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte für Linzagolix gegenüber Relugolix/E2/NETA

Endpunktkategorie	Effektrichtung/Verzerrungspotential und Zusammenfassung für Linzagolix ^a	Effektrichtung/Verzerrungspotential und Zusammenfassung für Relugolix/E2/NETA ^b
Mortalität	↔ kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied	↔ kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↑ Vorteil bei menstruellem Blutverlust, Symptomatik und Schmerzen	↑ Vorteil bei menstruellem Blutverlust, Symptomatik und Schmerzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑ Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	↑ Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
Nebenwirkungen	↔ kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied	↔ kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
a: Zusammenfassende Bewertung für Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen b: Angaben basierend auf G-BA-Beschluss für Relugolix/E2/NETA in der Indikation Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen vom 17.02.2022 (11, 26) Abkürzungen: E2: Estradiol; NETA: Norethisteronacetat		

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-99: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens ^a	Ausmaß des medizinischen Nutzens ^b
Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Formal kein Zusatznutzen	Beträchtlicher medizinischer Nutzen
a: Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT. b: Ausmaß des medizinischen Nutzens gegenüber beobachtendem Abwarten. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.		

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-232*. 2022.
2. ObsEva S. A. *Clinical Study Protocol. Protocol Number: 16-OBE2109-008. Study Name: PRIMROSE 1. Version 8.0. Stand: 12.05.2020*. 2020.
3. ObsEva S. A. *Statistical Analysis Plan. Protocol Number: 16-OBE2109-008. Study Name: PRIMROSE 1. Version 6.0. Stand: 08.10.2020*. 2020.
4. ObsEva S. A. *Clinical Study Report 1.0. Protocol Number: 16-OBE2109-008. Study Name: PRIMROSE 1. Version 2.0. Stand: 22.06.2021*. 2021.
5. ObsEva S. A. *Clinical Study Report 2.0 Addendum 1. Protocol Number: 16-OBE2109-008. Study Name: PRIMROSE 1. Version 2.0. Stand: 21.06.2021*. 2021.
6. ObsEva S. A. *Clinical Study Report 3.0 Addendum 2. Protocol Number: 16-OBE2109-008. Study Name: PRIMROSE 1. Version 1.0. Stand: 21.06.2021*. 2021.
7. ObsEva S. A. *Clinical Study Protocol. Protocol Number: 16-OBE2109-009. Study Name: PRIMROSE 2. Version 6.0. Stand: 27.11.2019*. 2019.
8. ObsEva S. A. *Statistical Analysis Plan. Protocol Number: 16-OBE2109-009. Study Name: PRIMROSE 2. Version 4.0. Stand: 29.09.2020*. 2020.
9. ObsEva S. A. *Clinical Study Report 1.0. Protocol Number: 16-OBE2109-009. Study Name: PRIMROSE 2. Version 2.0. Stand: 26.05.2021*. 2021.
10. ObsEva S. A. *Clinical Study Report Addendum. Protocol Number: 16-OBE2109-009. Study Name: PRIMROSE 2. Version 1.0. Stand: 21.03.2021*. 2021.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Uterusmyom). Stand Februar 2022/Mai 2022. Abgerufen am 10.06.2024. https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-733/2022-02-17_Geltende-Fassung_Relugolix_E_N_D-721.pdf*.
12. Foth D, Röhl F-W, Friedrich C, Tytkoski H, Rabe T, Römer T, et al. *Symptoms of uterine myomas: data of an epidemiological study in Germany*. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2016;295(2):415-26.
13. Soliman AM, Margolis MK, Castelli-Haley J, Fuldeore MJ, Owens CD, Coyne KS. *Impact of uterine fibroid symptoms on health-related quality of life of US women: evidence from a cross-sectional survey*. Current medical research and opinion. 2017;33(11):1971-8.
14. Srikrishna S, Robinson D, Cardozo L. *Validation of the Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) for urogenital prolapse*. International Urogynecology Journal. 2010;21(5):523-8.
15. Douglas S, Lutz A, McVary KT, Masson P, Winters JC, Laborde E. *Validation of the Patient Global Impression of Improvement for Penile Prosthesis*. Ochsner J. 2016;16(4):492-5.

16. Mease PJ, Spaeth M, Clauw DJ, Arnold LM, Bradley LA, Russell IJ, et al. *Estimation of minimum clinically important difference for pain in fibromyalgia*. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(6):821-6.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Burosumab. Stand Februar 2021*. Abgerufen am 10.06.2024. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4127/2020-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Burosumab_D-588.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden Version 7.0. Stand September 2023*. Abgerufen am 10.06.2024. <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>.
19. Spies JB, Coyne K, Guaou G, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM. *The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata*. Obstet Gynecol. 2002;99(2):290-300.
20. Coyne KS, Margolis MK, Bradley LD, Guido R, Maxwell GL, Spies JB. *Further validation of the uterine fibroid symptom and quality-of-life questionnaire*. Value Health. 2012;15(1):135-42.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Avelumab. Stand Januar 2018*. Abgerufen am 10.06.2024. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2094/2017-10-10_Nutzenbewertung-G-BA_Avelumab_D-308.pdf.
22. ClinStat GmbH. *Post hoc Analysen zu PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2*. 2022.
23. Borahay MA, Asoglu MR, Mas A, Adam S, Kilic GS, Al-Hendy A. *Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications*. Reprod Sci. 2017;24(9):1235-44.
24. Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I, Harlow SD, Steege JF, Hill MC, et al. *Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata*. Obstet Gynecol. 2003;101(3):431-7.
25. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefer M, Geppert K. *Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women*. BMC Womens Health. 2012;12:6.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Uterusmyom). Stand Februar 2022*. Abgerufen am 10.06.2024. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8263/2022-02-17_AM-RL-XII_Relugolix-Estradiol_Norethisteronacetat-D-721_TrG.pdf.
27. Theramex Ireland Limited. *Fachinformation Yselty®. Stand Februar 2023*. 2023.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 4 April 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 06.08.2024 B3 in Kraft getreten am 7. August 2024*. Abgerufen am 20.08.2024. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/Verfo_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Anlagen zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung. Anlage II.6: Modul 4 – Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Version vom 16.12.2021.* Abgerufen am 10.06.2024. https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2021-12-16_AnI2_6_Modul4.pdf.
30. Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG. *The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding.* Seminars in reproductive medicine. 2011;29(5):383-90.
31. Hallberg L, Högdahl AM, Nilsson L, Rybo G. *Menstrual blood loss--a population study. Variation at different ages and attempts to define normality.* Acta Obstet Gynecol Scand. 1966;45(3):320-51.
32. Nelson AL, Ritchie JJ. *Severe anemia from heavy menstrual bleeding requires heightened attention.* Am J Obstet Gynecol. 2015;213(1):97.e1-e6.
33. Karlsson TS, Marions LB, Edlund MG. *Heavy menstrual bleeding significantly affects quality of life.* Acta Obstet Gynecol Scand. 2014;93(1):52-7.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Myome der Gebärmutter. Stand Mai 2021.* Abgerufen am 10.06.2024. <https://www.gesundheitsinformation.de/myome-der-gebaermutter.html>.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Entscheidungshilfe Myome der Gebärmutter: Welche Behandlungsmöglichkeiten habe ich? Stand Mai 2021.* Abgerufen am 10.06.2024. https://www.gesundheitsinformation.de/pdf/myome/eh_behandlungen_myome_05-2021.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-255.* 2020.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Uterusmyome) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand November 2021.* Abgerufen am 10.06.2024. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5054/2021-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Relugolix-Estradiol-Norethisteronacetat_D-721.pdf.
38. Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C, Seitz C. *A systematic review of methods to measure menstrual blood loss.* BMC Women's Health. 2018;18(1):142.
39. Hallberg L, Nilsson L. *DETERMINATION OF MENSTRUAL BLOOD LOSS.* Scand J Clin Lab Invest. 1964;16:244-8.
40. Shaw ST, Jr., Aaronson DE, Moyer DL. *Quantitation of menstrual blood loss--further evaluation of the alkaline hematin method.* Contraception. 1972;5(6):497-513.
41. Magnay JL, Nevatte TM, Dhingra V, O'Brien S. *Menstrual blood loss measurement: validation of the alkaline hematin technique for feminine hygiene products containing superabsorbent polymers.* Fertility and Sterility. 2010;94(7):2742-6.
42. Côté I, Jacobs P, Cumming DC. *Use of health services associated with increased menstrual loss in the United States.* Am J Obstet Gynecol. 2003;188(2):343-8.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms. Stand Dezember 2016.* Abgerufen am 10.06.2024. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4112/2016-12-15_Erp-RL_MRgFUS-TUF_TrG.pdf.

44. Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S. *The normal menstrual cycle in women*. Anim Reprod Sci. 2011;124(3-4):229-36.
45. World Health Organization (WHO). *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity*. Stand 2011. Abgerufen am 10.06.2024. <https://iris.who.int/handle/10665/85839>.
46. David M, Pitz CM, Mihaylova A, Siedentopf F. *Myoma-associated pain frequency and intensity: a retrospective evaluation of 1548 myoma patients*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;199:137-40.
47. Fortin C, Flyckt R, Falcone T. *Alternatives to hysterectomy: The burden of fibroids and the quality of life*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2018;46:31-42.
48. Monleón J, Cañete ML, Caballero V, Del Campo M, Doménech A, Losada M, et al. *Epidemiology of uterine myomas and clinical practice in Spain: An observational study*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018;226:59-65.
49. Oldenmenger WH, de Raaf PJ, de Klerk C, van der Rijt CC. *Cut points on 0-10 numeric rating scales for symptoms included in the Edmonton Symptom Assessment Scale in cancer patients: a systematic review*. J Pain Symptom Manage. 2013;45(6):1083-93.
50. Jensen MP, Tomé-Pires C, de la Vega R, Galán S, Solé E, Miró J. *What Determines Whether a Pain is Rated as Mild, Moderate, or Severe? The Importance of Pain Beliefs and Pain Interference*. Clin J Pain. 2017;33(5):414-21.
51. Zernikow B, Meyerhoff U, Michel E, Wiesel T, Hasan C, Janssen G, et al. *Pain in pediatric oncology – children’s and parents’ perspectives*. European Journal of Pain. 2012;9(4):395-406.
52. Kim AY, Hwang S, Kang SW, Shin SY, Chang WH, Kim SJ, et al. *A structured exercise to relieve musculoskeletal pain caused by face-down posture after retinal surgery: a randomized controlled trial*. Scientific reports. 2021;11(1):22074-.
53. Chen H-C, Lee J. *The measurement of pain in patients with trigeminal neuralgia*. Clinical neurosurgery. 2010;57:129-33.
54. Ameade EPK, Mohammed BS. *Menstrual Pain Assessment: Comparing Verbal Rating Scale (VRS) with Numerical Rating Scales (NRS) as Pain Measurement Tools*. International Journal of Women’s Health and Wellness. 2016;2.
55. Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. *Validity of four pain intensity rating scales*. Pain. 2011;152(10):2399-404.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Givosiran (Akute hepatische Porphyrie, ≥ 12 Jahre)*. Oktober 2021. Abgerufen am 10.06.2024. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6937/2020-10-15_AM-RL-XII_Givosiran_D-536_TrG.pdf.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2019 von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Volanesorsen*. Stand November 2019. Abgerufen am 10.06.2024. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3197/2019-08-15_Nutzenbewertung-G-BA_Volanesorsen_D-469.pdf.

58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 787 Galcanezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand Juni 2019.* Abgerufen am 10.06.2024. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3017/2019-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Galcanezumab_D-445.pdf.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Galcanezumab. Stand September 2019.* Abgerufen am 10.06.2024. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_TrG.pdf.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Burosumab (Neues Anwendungsgebiet: Xchromosomale Hypophosphatämie, ≥ 18 Jahre). Stand April 2021.* Abgerufen am 10.06.2024. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7448/2021-04-15_AM-RL-XII_Burosumab_D-588_TrG.pdf.
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte - Nr. 495 - Magnetresonanztomografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (Addendum zu den Aufträgen E14-04 und E14-05) - Addendum. Stand März 2017.* Abgerufen am 10.06.2024. https://www.iqwig.de/download/e14-14_hochfokussierte-ultraschalltherapie-des-uterusmyoms_addendum-zu-auftraegen-e14-04-und-e14-05_v2-0.pdf?rev=117386.
62. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L User Guide. Version 3.0. Stand September 2019.* Abgerufen am 10.06.2024. <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2023/11/EQ-5D-5LUserguide-23-07.pdf>.
63. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. *Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D).* Br J Rheumatol. 1997;36(5):551-9.
64. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. *Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life?* Qual Life Res. 2004;13(2):311-20.
65. Wallace K, Zhang S, Thomas L, Stewart EA, Nicholson WK, Wegienka GR, et al. *Comparative effectiveness of hysterectomy versus myomectomy on one-year health-related quality of life in women with uterine fibroids.* Fertility and Sterility. 2020;113(3):618-26.
66. Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, Guyon J-P, Haneke K, Vahdat HL, et al. *Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2008;105(50):19887-92.
67. University of California San Francisco (UCSF Health). *Fibroids Signs and Symptoms. Stand Juli 2024* Abgerufen am 26.07.2024. <https://www.ucsfhealth.org/conditions/fibroids/symptoms>.
68. Lumsden MA, Hamoodi I, Gupta J, Hickey M. *Fibroids: diagnosis and management.* Bmj. 2015;351:h4887.
69. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. *Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas.* Am J Obstet Gynecol. 2002;186(3):409-15.

70. Handa K, Tayade A, Kale S, Phadke A. *Evaluation of uterine fibroids as a cause of AUB by pelvic ultrasound*. International Journal of Biomedical and Advance Research. 2016;7:107.
71. Good Clinical Practice Network. *ICH harmonised guideline integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice ICH E6(R2) ICH Consensus Guideline. Aktuelle E6(R2) Addendum Stufe 4 Version*. Abgerufen am 10.06.2024. <https://ichgcp.net/de>.
72. Väänänen HK, Härkönen PL. *Estrogen and bone metabolism*. Maturitas. 1996;23 Suppl:S65-9.
73. Barbieri RL. *Hormone treatment of endometriosis: The estrogen threshold hypothesis*. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1992;166(2):740-5.
74. Dachverband Osteologie e.V. (DVO). *Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei postmenopausalen Frauen und bei Männern*. Abgerufen am 10.06.2024. https://register.awmf.org/assets/guidelines/183-0011_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Osteoporose_2023-11.pdf.
75. Stewart EA. *Clinical practice. Uterine fibroids*. N Engl J Med. 2015;372(17):1646-55.
76. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. *Epidemiology and management of uterine fibroids*. Int J Gynaecol Obstet. 2020;149(1):3-9.
77. Ahrendt HJ, Tylkoski H, Rabe T, Szczes A, Friedrich C, Roehl FW, et al. *Prevalence of uterine myomas in women in Germany: data of an epidemiological study*. Arch Gynecol Obstet. 2016;293(6):1243-53.
78. ObsEva S. A. *A Phase 3, Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Daily Oral Administration of OBE2109 Alone and in Combination With Add-back Therapy for the Management of Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids in Premenopausal Women (PRIMROSE 1)*. Abgerufen am 28.08.2024. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070899>; <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03070899>.
79. ObsEva S. A. *Efficacy and Safety of OBE2109 in Subjects With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids PRIMROSE 1*. Abgerufen am 22.08.2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03070899>.
80. Donnez J, Taylor HS, Stewart EA, Bradley L, Marsh E, Archer D, et al. *Linzagolix with and without hormonal add-back therapy for the treatment of symptomatic uterine fibroids: two randomised, placebo-controlled, phase 3 trials*. The Lancet. 2022;400(10356):896-907.
81. ObsEva S. A. *A Phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled study investigating the efficacy and safety of daily oral administration of OBE2109 alone and in combination with add-back therapy for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids in premenopausal women*. Abgerufen am 22.08.2024. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004059-53.

82. ObsEva S. A. *A Phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled study investigating the efficacy and safety of daily oral administration of OBE2109 alone and in combination with add-back therapy for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids in premenopausal women.* - *Primrose 2.* Abgerufen am 28.08.2024. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004059-53-HU>; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004059-53.
83. ObsEva S. A. *A Phase 3, Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Daily Oral Administration of OBE2109 Alone and in Combination With Add-back Therapy for the Management of Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids in Premenopausal Women (PRIMROSE 2).* Abgerufen am 28.08.2024. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070951>; <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03070951>.
84. ObsEva S. A. *Efficacy and Safety of OBE2109 in Subjects With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids PRIMROSE 2.* Abgerufen am 22.08.2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03070951>.
85. ClinStat GmbH. *Statistical Analysis Plan - Benefit Dossier. Version: 2.0. Stand: 02.12.2021.* 2021.
86. European Medicines Agency (EMA). *Yselty - EPAR - Public Assessment Report. Stand Juli 2022.* Abgerufen am 12.07.2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yselty-epar-public-assessment-report_en.pdf.
87. Myovant Sciences GmbH. *LIBERTY 1: Efficacy & Safety Study of Relugolix in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids.* Abgerufen am 19.08.2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03049735?term=NCT03049735&rank=1>.
88. Myovant Sciences GmbH. *LIBERTY 2: Efficacy & Safety Study of Relugolix in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids.* Abgerufen am 19.08.2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03103087?term=NCT03103087&rank=1>.
89. Myovant Sciences GmbH. *Study of Relugolix With Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids.* Abgerufen am 19.08.2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03751124?term=NCT03751124&rank=1>.
90. Gedeon Richter Pharma GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat (Ryego®). Gedeon Richter Pharma GmbH. Modul 4 A. Symptomatische Therapie von Uterusmyomen.* Abgerufen am 04.03.2022. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5052/2021_08_27_Modul4A_Relugolix.pdf
91. Al-Hendy A, Venturella R, Arjona Ferreira JC, Li Y, Soulban G, Wagman RB, et al. *LIBERTY randomized withdrawal study: relugolix combination therapy for heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids.* *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229(6):662 e1- e25.
92. European Medicines Agency (EMA). *Esmya: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Ulipristalacetat). Stand Februar 2021.* Abgerufen am 08.07.2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/esmya-epar-product-information_de.pdf.

93. Allergan. *A Study of the Efficacy and Safety of a 3-month Treatment Course of Ulipristal Acetate for the Treatment of Abnormal Uterine Bleeding Associated With Leiomyomas*. Abgerufen am 19.08.2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02147197?term=NCT02147197&rank=1>.
94. Allergan. *A Study of the Efficacy and Safety of Ulipristal Acetate Intermittent Treatment for Abnormal Uterine Bleeding Associated With Leiomyomas*. Abgerufen am 19.08.2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02147158?term=NCT02147158&rank=1>.
95. Bayer. *Assess Safety and Efficacy of Vilaprisan in Patients With Uterine Fibroids (ASTEROID 2)*. Abgerufen am 19.08.2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02465814>.
96. ASKA Pharmaceutical Co. Ltd. *Phase II Dose-Finding Study to Evaluate Efficacy and Safety of CDB-2914 in Patients with Uterine Myoma*. Abgerufen am 19.08.2024. https://rctportal.niph.go.jp/en/detail?trial_id=jRCT2080222667.
97. NovoNordisk. *Activelle - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. Stand September 2023. Abgerufen am 10.06.2024. <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/003552>.
98. European Medicines Agency (EMA). *Ryeqo: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Relugolix)*. Stand Februar 2024. Abgerufen am 10.06.2024. https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information_de.pdf.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	05.07.2024	
Zeitsegment	1999 bis Datum der Suche	
Suchfilter	keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(Linzagolix):ti,ab,kw	37
#2	(Yselty):ti,ab,kw	0
#3	("BG-2109" or "BG 2109" or BG2109):ti,ab,kw	3
#4	("KLH-2109" or "KLH 2109" or KLH2109):ti,ab,kw	8
#5	("OBE-2109" or "OBE 2109" or OBE2109):ti,ab,kw	11
#6	("3-(5-((2,3-difluoro-6-methoxyphenyl)methoxy)-2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-1H-thieno(3,4-d)pyrimidine-5-carboxylic acid"):ti,ab,kw	0
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	53
#8	MeSH descriptor: [Leiomyoma] explode all trees	918
#9	(uter* near/5 myom*):ti,ab,kw	1429
#10	(uter* near/5 fibro*):ti,ab,kw	1214
#11	(myom* near/5 fibro*):ti,ab,kw	163
#12	(leiomyom* or fibroleiomyom* or leiomyofibrom*):ti,ab,kw	1337
#13	#8 or #9 or #10 or #11 or #12	2612
#14	#7 and #13	27

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

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	ProQuest/Dialog	
Datum der Suche	05.07.2024	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^a ; Englisch/Deutsch	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	ti,ab(Linzagolix)	34
S2	ti,ab(Yselty)	1
S3	ti,ab("BG-2109" or "BG 2109" or BG2109)	0
S4	ti,ab("KLH-2109" or "KLH 2109" or KLH2109)	2
S5	ti,ab("OBE-2109" or "OBE 2109" or OBE2109)	2
S6	ti,ab("3-(5-((2,3-difluoro-6-methoxyphenyl)methoxy)-2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-1H-thieno(3,4-d)pyrimidine-5-carboxylic acid")	0
S7	S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	36
S8	MESH.EXACT.EXPLODE("Leiomyoma")	23417
S9	ti,ab(uter* near/5 myom*)	7538
S10	ti,ab(uter* near/5 fibro*)	7681
S11	ti,ab(myom* near/5 fibro*)	1140
S12	ti,ab(leiomyom* or fibroleiomyom* or leiomyofibrom*)	16271
S13	S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8	35314
S14	S13 AND S7	18
S15	dtype("randomized controlled trial")	621487
S16	ti,ab,mesh(randomized)	904242
S17	ti,ab,mesh(placeholder*)	271459
S18	S17 OR S16 OR S15	1201326
S19	S18 AND S14	7
S20	S19 AND la(English OR German)	7
	° Duplikate zwischen den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden bereits entfernt.	7°
a: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.		

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

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	ProQuest/Dialog	
Datum der Suche	05.07.2024	
Zeitsegment	1947 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^a ; Englisch/Deutsch	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("linzagolix")	92
S2	ti,ab(Linzagolix)	67
S3	ti,ab(Yselty)	2
S4	ti,ab("BG-2109" or "BG 2109" or BG2109)	0
S5	ti,ab("KLH-2109" or "KLH 2109" or KLH2109)	3
S6	ti,ab("OBE-2109" or "OBE 2109" or OBE2109)	3
S7	ti,ab("3-(5-((2,3-difluoro-6-methoxyphenyl)methoxy)-2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-1H-thieno(3,4-d)pyrimidine-5-carboxylic acid")	0
S8	S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	97
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("uterus myoma")	22627
S10	ti,ab(uter* near/5 myom*)	11684
S11	ti,ab(uter* near/5 fibro*)	12810
S12	ti,ab(myom* near/5 fibro*)	2178
S13	ti,ab(leiomyom* or fibroleiomyom* or leiomyofibrom*)	23259
S14	S13 OR S12 OR S11 OR S10 OR S9	49227
S15	S14 AND S8	46
S16	ti,ab(random*)	2092800
S17	ti,ab,emb(placebo*)	555309
S18	ti,ab("double-blind*")	258511
S19	S18 OR S17 OR S16	2392491
S20	S19 AND S15	27
S21	S20 AND la(English OR German)	27
	° Duplikate zwischen den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden bereits entfernt.	18°
a: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suchstrategien für die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche entsprechen den in Anhang 4-A1 dargestellten Suchprofilen und werden dort ausführlich dargestellt. Die Suchprofile für die Suche nach RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche werden nachfolgend angegeben.

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	05.07.2024	
Zeitsegment	1999 bis Datum der Suche	
Suchfilter	keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Chlormadinone Acetate] explode all trees	106
#2	(Chlormadinon*):ti,ab,kw	141
#3	MeSH descriptor: [Levonorgestrel] explode all trees	1237
#4	(levonorgestrel):ti,ab,kw	2235
#5	("D-Norgestrel" or "D Norgestrel"):ti,ab,kw	22
#6	(Ulipristal*):ti,ab,kw	202
#7	(UPA*):ti,ab,kw	2330
#8	("CDB-2914" or "CDB 2914" or CDB2914 or "RTI-3021-012" or "RTI 3021 012" or RTI3021012 or "RTI-3021-12" or "RTI 3021 12" or RTI302112 or "RTI-3021-022" or "RTI 3021 022" or RTI3021022 or "HRP-2000" or "HRP 2000" or HRP2000 or "VA-2914" or "VA 2914" or VA2914 or "PGL-4001" or "PGL 4001" or PGL4001 or "RU-44675" or "RU 44675" or RU44675):ti,ab,kw	35
#9	(Relugolix):ti,ab,kw	156
#10	("TAK-385" or "TAK 385" or "TAK385" or "MVT-601" or "MVT 601" or "MVT601" or "RVT-601" or "RVT 601" or "RVT601" or "T-1331285" or "T 1331285" or "T1331285"):ti,ab,kw	31
#11	MeSH descriptor: [Hysterectomy] explode all trees	2491
#12	(Hysterectom* or Colpohysterectom* or panhysterectom*):ti,ab,kw	9218
#13	MeSH descriptor: [Uterine Myomectomy] explode all trees	136
#14	(Myomectom* or Fibroidectom*):ti,ab,kw	1041
#15	(Myomembolisation* or Myomembolization*):ti,ab,kw	0
#16	MeSH descriptor: [Uterine Artery Embolization] explode all trees	88
#17	(uterin* next fibroid* next emboli?ation*) or (uterin* next arter* next emboli?ation*):ti,ab,kw	367
#18	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	14999
#19	MeSH descriptor: [Placebos] explode all trees	27211

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	05.07.2024	
Zeitsegment	1999 bis Datum der Suche	
Suchfilter	keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#20	(placebo*):ti,ab,kw	388849
#21	#19 or #20	388857
#22	MeSH descriptor: [Leiomyoma] explode all trees	918
#23	(uter* near/5 myom*):ti,ab,kw	1429
#24	(uter* near/5 fibro*):ti,ab,kw	1214
#25	(myom* near/5 fibro*):ti,ab,kw	163
#26	(leiomyom* or fibroleiomyom* or leiomyofibrom*):ti,ab,kw	1337
#27	#22 or #23 or #24 or #25 or #26	2612
#28	#18 and #21 and #27	280

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	ProQuest/Dialog	
Datum der Suche	05.07.2024	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^a ; Englisch/Deutsch	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	MESH.EXACT.EXPLODE("Chlormadinone Acetate")	1430
S2	ti,ab(Chlormadinon*)	846
S3	MESH.EXACT.EXPLODE("Levonorgestrel")	4897
S4	ti,ab(Levonorgestrel)	5488
S5	ti,ab("D-Norgestrel" or "D Norgestrel")	250
S6	ti,ab(Ulipristal*)	577
S7	ti,ab(UPA*)	9666
S8	ti,ab("CDB-2914" or "CDB 2914" or "CDB2914" or "RTI-3021-012" or "RTI 3021 012" or "RTI3021012" or "RTI-3021-12" or "RTI 3021 12" or "RTI302112" or "RTI-3021-022" or "RTI 3021 022" or "RTI3021022" or "HRP-2000" or "HRP 2000" or "HRP2000" or "VA-2914" or "VA 2914" or "VA2914" or "PGL-4001" or "PGL 4001" or "PGL4001" or "RU-44675" or "RU 44675" or "RU44675")	59
S9	ti,ab(Relugolix)	137
S10	ti,ab("TAK-385" or "TAK 385" or "TAK385" or "MVT-601" or "MVT 601" or "MVT601" or "RVT-601" or "RVT 601" or "RVT601" or "T-1331285" or "T 1331285" or "T1331285")	6
S11	MESH.EXACT.EXPLODE("Hysterectomy")	34483
S12	ti,ab(Hysterectom* or Colpohysterectom* or panhysterectom*)	43463
S13	MESH.EXACT.EXPLODE("Uterine Myomectomy")	1489
S14	ti,ab(Myomectom* or Fibroidectom*)	4574
S15	ti,ab(Myomembolisation* or Myomembolization*)	7
S16	MESH.EXACT.EXPLODE("Uterine Artery Embolization")	1327
S17	ti,ab("uterin* fibroid* emboli?ation*" or "uterin* arter* emboli?ation*")	2551
S18	S17 OR S16 OR S15 OR S14 OR S13 OR S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	79271
S19	MESH.EXACT.EXPLODE("Placebos")	39779
S20	ti,ab(placebo*)	257214
S21	S20 OR S19	274489
S22	MESH.EXACT.EXPLODE("Leiomyoma")	23417
S23	ti,ab(uter* near/5 myom*)	7538
S24	ti,ab(uter* near/5 fibro*)	7681
S25	ti,ab(myom* near/5 fibro*)	1140
S26	ti,ab(leiomyom* or fibroleiomyom* or leiomyofibrom*)	16271

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	ProQuest/Dialog	
Datum der Suche	05.07.2024	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^a ; Englisch/Deutsch	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S27	S26 OR S25 OR S24 OR S23 OR S22	35314
S28	S27 AND S21 AND S18	141
S29	dtype("randomized controlled trial")	621487
S30	ti,ab,mesh(randomized)	904242
S31	ti,ab,mesh(placebo*)	271459
S32	S31 OR S30 OR S29	1201326
S33	S32 AND S28	141
S34	S33 AND la(English OR German)	138
	° Duplikate zwischen den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden bereits entfernt.	138°
a: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.		

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

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	ProQuest/Dialog	
Datum der Suche	05.07.2024	
Zeitsegment	1947 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^a ; Englisch/Deutsch	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("chlormadinone")	911
S2	ti,ab(Chlormadinon*)	1219
S3	EMB.EXACT.EXPLODE("levonorgestrel")	15232
S4	ti,ab(Levonorgestrel)	7291
S5	ti,ab("D-Norgestrel" or "D Norgestrel")	286
S6	EMB.EXACT.EXPLODE("ulipristal")	1631
S7	ti,ab(Ulipristal*)	1043
S8	ti,ab(UPA*)	14591
S9	ti,ab("CDB-2914" or "CDB 2914" or "CDB2914" or "RTI-3021-012" or "RTI 3021 012" or "RTI3021012" or "RTI-3021-12" or "RTI 3021 12" or "RTI302112" or "RTI-3021-022" or "RTI 3021 022" or "RTI3021022" or "HRP-2000" or "HRP 2000" or "HRP2000" or "VA-2914" or "VA 2914" or "VA2914" or "PGL-4001" or "PGL 4001" or "PGL4001" or "RU-44675" or "RU 44675" or "RU44675")	70
S10	EMB.EXACT.EXPLODE("relugolix")	403
S11	ti,ab(Relugolix)	300
S12	ti,ab("TAK-385" or "TAK 385" or "TAK385" or "MVT-601" or "MVT 601" or "MVT601" or "RVT-601" or "RVT 601" or "RVT601" or "T-1331285" or "T 1331285" or "T1331285")	19
S13	EMB.EXACT.EXPLODE("hysterectomy")	102181
S14	ti,ab(Hysterectom* or Colpohysterectom* or panhysterectom*)	75025
S15	EMB.EXACT.EXPLODE("myomectomy")	10121
S16	ti,ab(Myomectom* or Fibroidectom*)	8342
S17	ti,ab(Myomembolisation* or Myomembolization*)	9
S18	EMB.EXACT.EXPLODE("uterine artery embolization")	5127
S19	ti,ab("uterin* fibroid* emboli?ation*" or "uterin* arter* emboli?ation*")	4173
S20	S19 OR S18 OR S17 OR S16 OR S15 OR S14 OR S13 OR S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	153427
S21	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	454088
S22	ti,ab(placebo*)	386558
S23	S22 OR S21	550101
S24	EMB.EXACT.EXPLODE("uterus myoma")	22627
S25	ti,ab(uter* near/5 myom*)	11684
S26	ti,ab(uter* near/5 fibro*)	12810

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	ProQuest/Dialog	
Datum der Suche	05.07.2024	
Zeitsegment	1947 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^a ; Englisch/Deutsch	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S27	ti,ab(myom* near/5 fibro*)	2178
S28	ti,ab(leiomyom* or fibroleiomyom* or leiomyofibrom*)	23259
S29	S28 OR S27 OR S26 OR S25 OR S24	49227
S30	S29 AND S23 AND S20	368
S31	ti,ab(random*)	2092815
S32	ti,ab,emb(placebo*)	555321
S33	ti,ab("double-blind*")	258513
S34	S33 OR S32 OR S31	2392515
S35	S34 AND S30	368
S36	S35 AND la(English OR German)	364
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	233°
a: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.		

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	10.07.2024
Eingabeoberfläche	Other terms
Suchstrategie	Yselty OR linzagolix OR "BG-2109" OR "BG 2109" OR BG2109 OR "KLH 2109" OR "KLH-2109" OR KLH2109 OR "OBE-2109" OR "OBE 2109" OR OBE2109
Treffer	18

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	10.07.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Yselty OR linzagolix OR "BG-2109" OR "BG 2109" OR BG2109 OR "KLH 2109" OR "KLH-2109" OR KLH2109 OR "OBE-2109" OR "OBE 2109" OR OBE2109
Treffer	7

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	10.07.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Yselty OR linzagolix OR "BG-2109" OR "BG 2109" OR BG2109 OR "KLH 2109" OR "KLH-2109" OR KLH2109 OR "OBE-2109" OR "OBE 2109" OR OBE2109
Treffer	49 Treffer aus 31 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche entsprechen den in Anhang 4-B1 dargestellten Suchprofilen und werden dort ausführlich dargestellt. Die Suchprofile für die Suche nach RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche werden nachfolgend angegeben.

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	10.07.2024
Eingabeoberfläche	Condition/disease und Other terms
Suchstrategie	<p>[Condition/disease]: Leiomyoma OR myofibroma OR Fibroids OR "Uterine Fibroids" OR "Uterine Fibroid" OR Leiomyomas OR "Uterine leiomyoma" OR "Uterine myoma" OR "Uterine Leiomyomata" OR "Uterine leiomyomas" OR "Leiomyoma of uterus" OR Fibromyoma OR "uterus myoma" OR "Uterine Fibroma" OR "Leiomyoma of the Uterine Body"</p> <p>[Other terms]: "Chlormadinone Acetate" OR Chlormadinon OR Chlormadinone OR Levonorgestrel OR "D-Norgestrel" OR "D Norgestrel" OR Ulipristalacetat OR Ulipristal OR "ulipristal acetate" OR UPA OR "CDB-2914" OR "CDB 2914" OR CDB2914 OR "RTI-3021-012" OR "RTI 3021 012" OR RTI3021012 OR "RTI-3021-12" OR "RTI 3021 12" OR RTI302112 OR "RTI-3021-022" OR "RTI 3021 022" OR RTI3021022 OR "HRP-2000" OR "HRP 2000" OR HRP2000 OR "VA-2914" OR "VA 2914" OR VA2914 OR "PGL-4001" OR "PGL 4001" OR PGL4001 OR "RU-44675" OR "RU 44675" OR RU44675 OR Relugolix OR "TAK-385" OR "TAK 385" OR TAK385 OR "MVT-601" OR "MVT 601" OR MVT601 OR "RVT-601" OR "RVT 601" OR RVT601 OR "T-1331285" OR "T 1331285" OR T1331285 OR Hysterectomy OR Colpohysterectomy OR panhysterectomy OR "Uterine Myomectomy" OR Myomectomy OR Fibroidectomy OR Myomembolisation OR Myomembolization OR "Uterine fibroid embolization" OR "Uterine fibroid embolisation" OR "Uterine Artery Embolization" OR "Uterine Artery Embolisation"</p>
Treffer	250

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	10.07.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Leiomyoma OR myofibroma OR Fibroids OR "Uterine Fibroids" OR "Uterine Fibroid" OR Leiomyomas OR "Uterine leiomyoma" OR "Uterine myoma" OR "Uterine Leiomyomata" OR "Uterine leiomyomas" OR "Leiomyoma of uterus" OR Fibromyoma OR "uterus myoma" OR "Uterine Fibroma" OR "Leiomyoma of the Uterine Body") AND ("Chlormadinone Acetate" OR Chlormadinon OR Chlormadinone OR Levonorgestrel OR "D-Norgestrel" OR "D Norgestrel" OR Ulipristalacetat OR Ulipristal OR "ulipristal acetate" OR UPA OR "CDB-2914"OR "CDB 2914" OR CDB2914 OR "RTI-3021-012" OR "RTI 3021 012" OR RTI3021012 OR "RTI-3021-12" OR "RTI 3021 12" OR RTI302112 OR "RTI-3021-022" OR "RTI 3021 022" OR RTI3021022 OR "HRP-2000" OR "HRP 2000" OR HRP2000 OR "VA-2914" OR "VA 2914" OR VA2914 OR "PGL-4001" OR "PGL 4001" OR PGL4001 OR "RU-44675" OR "RU 44675" OR RU44675 OR Relugolix OR "TAK-385" OR "TAK 385" OR TAK385 OR "MVT-601" OR "MVT 601" OR MVT601 OR "RVT-601" OR "RVT 601" OR RVT601 OR "T-1331285" OR "T 1331285" OR T1331285 OR Hysterectomy OR Colpohysterectomy OR panhysterectomy OR "Uterine Myomectomy" OR Myomectomy OR Fibroidectomy OR Myomembolisation OR Myomembolization OR "Uterine fibroid embolization" OR "Uterine fibroid embolisation" OR "Uterine Artery Embolization" OR "Uterine Artery Embolisation")
Treffer	19

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	10.07.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Leiomyoma OR myofibroma OR Fibroids OR "Uterine Fibroids" OR "Uterine Fibroid" OR Leiomyomas OR "Uterine leiomyoma" OR "Uterine myoma" OR "Uterine Leiomyomata" OR "Uterine leiomyomas" OR "Leiomyoma of uterus" OR Fibromyoma OR "uterus myoma" OR "Uterine Fibroma" OR "Leiomyoma of the Uterine Body") AND ("Chlormadinone Acetate" OR Chlormadinon OR Chlormadinone OR Levonorgestrel OR "D-Norgestrel" OR "D Norgestrel" OR Ulipristalacetat OR Ulipristal OR "ulipristal acetate" OR UPA OR "CDB-2914"OR "CDB 2914" OR CDB2914 OR "RTI-3021-012" OR "RTI 3021 012" OR RTI3021012 OR "RTI-3021-12" OR "RTI 3021 12" OR RTI302112 OR "RTI-3021-022" OR "RTI 3021 022" OR RTI3021022 OR "HRP-2000" OR "HRP 2000" OR HRP2000 OR "VA-2914" OR "VA 2914" OR VA2914 OR "PGL-4001" OR "PGL 4001" OR PGL4001 OR "RU-44675" OR "RU 44675" OR RU44675 OR Relugolix OR "TAK-385" OR "TAK 385" OR TAK385 OR "MVT-601" OR "MVT 601" OR MVT601 OR "RVT-601" OR "RVT 601" OR RVT601 OR "T-1331285" OR "T 1331285" OR T1331285 OR Hysterectomy OR Colpohysterectomy OR panhysterectomy OR "Uterine Myomectomy" OR Myomectomy OR Fibroidectomy OR Myomembolisation OR Myomembolization "Uterine fibroid embolization" OR "Uterine fibroid embolisation" OR "Uterine Artery Embolization" OR "Uterine Artery Embolisation")
Treffer	321 Treffer aus 266 Studien

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Al-Hendy A, Soper DE and Battucci S; Mallick M; Chan A; Sniukiene V; Liu JH. (2018). ULIPRISTAL ACETATE (UPA) TREATMENT OF UTERINE FIBROIDS (UF): INTEGRATED LIVER SAFETY RESULTS FROM VENUS I AND II. Fertility and sterility, 110(4 SUPPL), pp.e136-e137.	A6: Abweichender Publikationstyp
2	Al-Hendy A, Lukes AS and Poindexter A; Venturella R; Villarroel C; Li Y; McKain LF; Stewart EA. (2019). Treatment of symptoms of uterine fibroids with relugolix combination therapy: efficacy and safety results from the phase 3 liberty 1 clinical trial. Fertility and sterility, 112(3), pp.e434.	A6: Abweichender Publikationstyp
3	Al-Hendy A, Lukes AS and Poindexter A; Venturella R; Villarroel C; Wagman RB; Li Y; McKain L; Stewart EA. (2020). LIBERTY: LONG-TERM EXTENSION STUDY DEMONSTRATING ONE-YEAR EFFICACY AND SAFETY OF RELUGOLIX COMBINATION THERAPY IN WOMEN WITH SYMPTOMATIC UTERINE FIBROIDS. Fertility and sterility, 114(3), pp.e1.	A6: Abweichender Publikationstyp
4	Al-Hendy A, Stewart EA and Venturella R; Poindexter A; Villarroel C; Kang J; Wagman RB; Hunsche E; Lukes AS. (2020). QUALITY-OF-LIFE IMPROVEMENT WITH RELUGOLIX COMBINATION THERAPY IN PATIENTS WITH HEAVY MENSTRUAL BLEEDING ASSOCIATED WITH UTERINE FIBROIDS: RESULTS FROM THE LIBERTY PHASE 3 PROGRAM. Fertility and sterility, 114(3), pp.e85.	A6: Abweichender Publikationstyp

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
5	Al-Hendy A, Lukes AS and Venturella R; Li Y; Wagman RB; Hunsche E; Stewart EA. (2020). RELUGOLIX COMBINATION THERAPY IMPROVES UTERINE FIBROID-ASSOCIATED PAIN DURING MENSTRUAL AND NON-MENSTRUAL DAYS: RESULTS FROM THE LIBERTY PHASE 3 PROGRAM. <i>Fertility and sterility</i> , 114(3), pp.e232.	A6: Abweichender Publikationstyp
6	Al-Hendy A, Lukes AS and Poindexter AN; Venturella R; Villarroel C; Critchley HOD; Li Y; McKain L; Arjona Ferreira JC; Langenberg AGM et al. (2021). Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. <i>New England journal of medicine</i> , 384(7), pp.630-642.	A2: Abweichende Intervention
7	Al-Hendy A, Lukes AS and Poindexter AN; Venturella R; Villarroel C; Critchley HOD; Li Y; McKain L; Arjona Ferreira JC; Langenberg AGM et al. (2021). Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. <i>Obstetrical & gynecological survey</i> , 76(6), pp.334-336.	A2: Abweichende Intervention
8	Al-Hendy A, Venturella R and Arjona Ferreira JC; Li Y; Wagman RB; Lukes AS. (2021). LIBERTY RANDOMIZED WITHDRAWAL STUDY: 2-YEAR EFFICACY AND SAFETY OF RELUGOLIX COMBINATION THERAPY IN WOMEN WITH HEAVY MENSTRUAL BLEEDING ASSOCIATED WITH UTERINE FIBROIDS. <i>Fertility and sterility</i> , 116(3), pp.e2.	A6: Abweichender Publikationstyp
9	Al-Hendy A, As-Sanie S and Arjona Ferreira JC; Li Y; Wagman RB; Giudice LC. (2021). ASSESSMENT OF COMMON ADVERSE EVENTS OF RELUGOLIX COMBINATION THERAPY IN PREMENOPAUSAL WOMEN TREATED FOR SYMPTOMATIC ESTROGEN-DRIVEN CONDITIONS: LIBERTY AND SPIRIT STUDIES. <i>Fertility and sterility</i> , 116(3), pp.e11.	A6: Abweichender Publikationstyp
10	Al-Hendy Ayman, Lukes Andrea S and Venturella Roberta; Villarroel Claudio; McKain Laura; Li Yulan; Wagman Rachel B; Stewart Elizabeth A. (2023). A plain language summary of the long-term relugolix combination therapy study for uterine fibroids. <i>Journal of comparative effectiveness research</i> , 12(8), pp.e230069.	A5: Abweichender Studientyp
11	Al-Hendy A, Lukes AS and Poindexter AN; Venturella R; Villarroel C; Critchley HO; Li Y; McKain L; Arjona Ferreira; Langenberg AG et al. (2023). A plain language summary of the safety of relugolix combination therapy and improvement in symptoms in women with uterine fibroids from the LIBERTY 1 and LIBERTY 2 studies. <i>Pain management</i> , 13(4), pp.205-211.	A2: Abweichende Intervention
12	Al-Hendy A, Venturella R and Arjona Ferreira; Li Y; Soulban G; Wagman RB; Lukes AS. (2023). LIBERTY randomized withdrawal study: relugolix combination therapy for heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids. <i>American journal of obstetrics and gynecology</i> , 229(6), pp.662.e1-662.e25.	A2: Abweichende Intervention

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
13	Catherino W, Eisenhut C and Blakesley R; Chan A; Sniukiene V; Goldstein S. (2017). Treatment of symptomatic uterine fibroids with ulipristal acetate: endometrial safety. Laboratory investigation, 97, pp.279A.	A6: Abweichender Publikationstyp
14	Catherino W, Al-Hendy A and Munro M; Proehl S; Wu R; Zaim S. (2023). Relugolix Combination Therapy in Women with Uterine Fibroids and Adenomyosis: LIBERTY 1 and 2 Trials. Obstetrics and gynecology, 141(5), pp.12S.	A6: Abweichender Publikationstyp
15	Chaplin Steve. (2023). Ryeqo for the treatment of the symptoms of uterine fibroids. Prescriber, 34(1), pp.31-32.	A6: Abweichender Publikationstyp
16	Coyne KS, Harrington A and Currie BM; Mo Y; Gillard P; Spies J. (2018). A MEANINGFUL RESPONSE ON THE UTERINE FIBROID SYMPTOM AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE (UFS-QOL). Fertility and sterility, 110(4 SUPPL), pp.e135-e136.	A6: Abweichender Publikationstyp
17	Coyne Karin S, Harrington Amanda and Currie Brooke M; Chen Jun; Gillard Patrick; Spies James B. (2019). Psychometric validation of the 1-month recall Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life questionnaire (UFS-QOL). Journal of patient-reported outcomes, 3(1), pp.57.	A1: Abweichende Patientenpopulation
18	Eisenhut C, Catherino W and Smith DI; Blakesley R; Chan A; Sniukiene V; Goldstein S. (2018). Benign endometrial changes by race and BMI with ulipristal acetate treatment. American journal of clinical pathology, 149, pp.S22-S23.	A6: Abweichender Publikationstyp
19	Eisenhut C, Smith D and Mallick M; Chan A; Sniukiene V; Goldstein S. (2018). Assessment of endometrial safety during treatment of symptomatic uterine fibroids with ulipristal acetate: venus II. American journal of clinical pathology, 150, pp.S74.	A6: Abweichender Publikationstyp
20	EUCTR2008-001804-22-HU. (2008). A Phase III, randomized, parallel group, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to assess the efficacy and safety of PGL4001 (ulipristal) versus placebo for pre-operative treatment of symptomatic uterine myomas - PGL4001 versus placebo in uterine myomas. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001804-22-HU	A7: Kürzere Studiendauer
21	EUCTR2012-000036-26-LV. (2012). Assessment of the efficacy and safety of PGL4001 of repeated 12-week courses for the long-term management of symptomatic uterine fibroids. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000036-26-LV	A3: Abweichende Vergleichstherapie
22	EUCTR2014-004221-41-PT. (2015). Assess safety and efficacy of vilaprisan in patients with uterine fibroids. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004221-41-PT	A1: Abweichende Patientenpopulation

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
23	EUCTR2016-003727-27-DE. (2017). Efficacy and Safety to Evaluate Relugolix with Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003727-27-DE	A2: Abweichende Intervention
24	EUCTR2016-005113-50-BE. (2017). Efficacy and Safety to Evaluate Relugolix with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005113-50-BE	A2: Abweichende Intervention
25	EUCTR2018-001368-43-HU. (2018). A study to evaluate the long term Effect and Safety of Relugolix in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001368-43-HU	A2: Abweichende Intervention
26	Fauser B, Oliver J and Loumaye E. (2013). Fibroid volume reduction induced by ulipristal acetate (UPA) following fibroid characteristics at baseline post-HOC analyses of pearl i study. Human reproduction (Oxford and England), 28, pp.i116.	A6: Abweichender Publikationstyp
27	Gemzell Danielsson, K and Bradley L D; Ahlers C; Faustmann T; Petersdorf K; Zvolanek M; Groettrup-Wolfers E; Seitz C. (2018). EFFICACY AND SAFETY OF THE SELECTIVE PROGESTERONE RECEPTOR MODULATOR (PRM) VILAPRISAN: INTEGRATED ANALYSIS OF PHASE 2 ASTEROID 1 AND 2 STUDIES. Fertility and Sterility, 110(4 SUPPL), pp.e135.	A6: Abweichender Publikationstyp
28	Gemzell Danielsson, K and Ramirez F; Petersdorf K; Faustmann T; Groettrup-Wolfers E; Seitz C. (2018). Efficacy and safety of the selective progesterone receptor modulator (PRM) vilaprisan - 24-week outcomes from asteroid 2. Fertility and sterility. Conference: 74th annual congress of the american society for reproductive medicine, ASRM 2018. Denver colorado and united states, 110(4), pp.e62.	A6: Abweichender Publikationstyp
29	Gemzell Danielsson, K and Bradley LD; Ahlers C; Faustmann T; Petersdorf K; Zvolanek M; Groettrup-Wolfers E; Seitz C. (2018). EFFICACY AND SAFETY OF THE SELECTIVE PROGESTERONE RECEPTOR MODULATOR (PRM) VILAPRISAN: INTEGRATED ANALYSIS OF PHASE 2 ASTEROID 1 AND 2 STUDIES. Fertility and sterility, 110(4 SUPPL), pp.e135.	A6: Abweichender Publikationstyp
30	Gemzell Danielsson, K and Ramirez F; Petersdorf K; Faustmann T; Groettrup-Wolfers E; Seitz C. (2018). EFFICACY AND SAFETY OF THE SELECTIVE PROGESTERONE RECEPTOR MODULATOR (PRM) VILAPRISAN - 24-WEEK OUTCOMES FROM ASTEROID 2. Fertility and sterility, 110(4 SUPPL), pp.e62.	A6: Abweichender Publikationstyp

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
31	Gemzell-Danielsson K, Heikinheimo O and Zatik J; Poka R; Rechberger T; Hudecek R; Petersdorf K; Ramirez F; Faustmann T; Groettrup-Wolfers E et al. (2020). Efficacy and safety of vilaprisan in women with uterine fibroids: data from the phase 2b randomized controlled trial ASTEROID 2. European journal of obstetrics, gynecology and and reproductive biology, 252, pp.7-14.	A1: Abweichende Patientenpopulation
32	Ghonim Mohamed, Magdy Rana and Sabbour Mohamed; Ghonim Mohamad; Nabhan Ashraf. (2019). A systematic review and meta-analysis of ulipristal acetate for symptomatic uterine fibroids. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 146(2), pp.141-148.	A6: Abweichender Publikationstyp
33	Green LJ, Levy G and Wesley R; Nieman L; Armstrong A. (2012). Efficacy of ulipristal acetate for the treatment of symptomatic uterine leiomyomas in African Americans. Fertility and sterility, 98(3), pp.S96.	A6: Abweichender Publikationstyp
34	Haberland C, Petersdorf K and Mellinger U; Gerlinger C; Bradley LD; Gemzell-Danielsson K; Singh SS; Seitz C. (2019). Improvement in health-related quality of life (HRQoL) in women with uterine fibroids (Uf) treated with vilaprisan (VPR): a summary of results from asteroid 1 and 2. Fertility and sterility, 112(3), pp.e343.	A6: Abweichender Publikationstyp
35	Irahara M, Maejima Y and Shinbo N; Yamauchi Y; Mizunuma H. (2020). Ulipristal acetate for Japanese women with symptomatic uterine fibroids: a double-blind, randomized, phase II dose-finding study. Reproductive medicine and biology, 19(1), pp.65-74.	A1: Abweichende Patientenpopulation
36	JapicCTI-142718. (2014). Phase II Dose-Finding Study to Evaluate Efficacy and Safety of CDB-2914 in Patients with Uterine Myoma. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142718	A1: Abweichende Patientenpopulation
37	Kroll R, Liu JH and Soper D; Lukes AS; Gee P; Kimble T; Mallick M; Gillard P; Harrington A; Sniukiene V et al. (2017). Quality of life with ulipristal acetate (UPA) treatment of symptomatic uterine fibroids (UF): venus ii study. Fertility and sterility, 108(3), pp.e28.	A6: Abweichender Publikationstyp
38	Liu J, Soper D and Lukes AS; Gee P; Kimble T; Kroll R; Mallick M; Chan A; Sniukiene V; Shulman LP. (2017). Venus II: the second us-based phase 3 study of ulipristal acetate (UPA) for treatment of symptomatic uterine fibroids (UF). Fertility and sterility, 108(3), pp.e27-e28.	A6: Abweichender Publikationstyp
39	Liu JH, Soper D and Lukes A; Gee P; Kimble T; Kroll R; Mallick M; Chan A; Gillard P; Harrington A et al. (2018). Ulipristal Acetate for Treatment of Uterine Leiomyomas: a Randomized Controlled Trial. Obstetrics and gynecology, 132(5), pp.1241-1251.	A1: Abweichende Patientenpopulation

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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
40	Lukes A, Simon JA and Fu Y; Sniukiene V; Catherino W. (2018). Ulipristal acetate impact on fibroid volume: integrated results from venus i and II. <i>Obstetrics and gynecology</i> , 131, pp.187S.	A6: Abweichender Publikationstyp
41	Lukes A S, Soper D and Harrington A; Sniukiene V; Mo Y; Gillard P; Shulman L. (2019). Health-Related Quality of Life With Ulipristal Acetate for Treatment of Uterine Leiomyomas: a Randomized Controlled Trial. <i>Obstetrics and gynecology</i> .	A1: Abweichende Patientenpopulation
42	Lukes AS, Poindexter A and Villarroel C; Li Y; Hunsche E; Stewart EA. (2020). Relugolix combination improves quality of life in phase 3 studies of symptomatic uterine fibroids. <i>Obstetrics and gynecology</i> , 135, pp.7S.	A6: Abweichender Publikationstyp
43	McClung MR, Santora AC and Al-Hendy A; McKain L; Pazirandeh J; Wagman RB. (2020). Bone mineral density assessment with relugolix combination therapy: results from the phase 3 liberty program. <i>Obstetrics and gynecology</i> , 135, pp.6S.	A6: Abweichender Publikationstyp
44	McClung MR, Santora A and Al-Hendy A; McKain L; Li Y; Wagman RB. (2020). Relugolix Combination Therapy Preserves Bone Mass in Patients with Uterine Fibroids: results from Phase 3 LIBERTY Program. <i>Journal of bone and mineral research</i> , 35(SUPPL 1), pp.246.	A6: Abweichender Publikationstyp
45	McClung M, Al-Hendy A and Venturella R; Li J; Mckain L; Wagman R. (2020). Geographical assessment of bone mineral density with relugolix combination therapy: results from the phase 3 liberty program. <i>Osteoporosis international</i> , 31(SUPPL 1), pp.S50.	A6: Abweichender Publikationstyp
46	McClung MR, Al-Hendy A and Johnson N; Cummings SR; Ferrari SL; Santora AC; Arjona Ferreira; Li Y; Wagman RB. (2023). INTEGRATED LONG-TERM BONE MINERAL DENSITY OUTCOMES IN WOMEN RECEIVING RELUGOLIX COMBINATION THERAPY IN LIBERTY AND SPIRIT STUDIES VS NON-TREATED WOMEN. <i>Aging clinical and experimental research</i> , 35, pp.S71-S72.	A6: Abweichender Publikationstyp
47	NCT00290251. (2006). Treatment of Uterine Fibroids With the Selective Progesterone Receptor Modulator CDB-2914. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00290251	A2: Abweichende Intervention
48	NCT00755755. (2008). PGL4001 Versus Placebo in Uterine Myomas. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00755755	A7: Kürzere Studiendauer
49	NCT01156857. (2010). PGL4001 Efficacy Assessment in Reduction of Symptoms Due to Uterine Leiomyomata. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01156857	A2: Abweichende Intervention
50	NCT02147158. (2014). A Study of the Efficacy and Safety of Ulipristal Acetate Intermittent Treatment for Abnormal Uterine Bleeding Associated With Leiomyomas. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02147158	A1: Abweichende Patientenpopulation

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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
51	NCT02147197. (2014). A Study of the Efficacy and Safety of a 3-month Treatment Course of Ulipristal Acetate for the Treatment of Abnormal Uterine Bleeding Associated With Leiomyomas. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02147197	A1: Abweichende Patientenpopulation
52	NCT02465814. (2015). Assess Safety and Efficacy of Vilaprisan in Patients With Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02465814	A1: Abweichende Patientenpopulation
53	NCT03049735. (2017). LIBERTY 1: efficacy & Safety Study of Relugolix in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03049735	A2: Abweichende Intervention
54	NCT03103087. (2017). LIBERTY 2: efficacy & Safety Study of Relugolix in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03103087	A2: Abweichende Intervention
55	NCT03751124. (2018). Study of Relugolix With Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03751124	A2: Abweichende Intervention
56	Nieman Lynnette, Chabbert-Buffet Nathalie and Bouchard Philippe. (2010). Endocrine safety of ulipristal acetate, a selective progesterone receptor modulator (SPRM): Results from two phase II randomised, placebo-controlled studies. Endocrine Abstracts, 22, pp.P480.	A6: Abweichender Publikationstyp
57	Rabe Thomas, Ahrendt H J and Albring C; Bitzer J; Bohlmann M; Egarter C; König K; Mueck A O; Peters K; Römer T; Sänger N; Schollmeyer T; Tinneberg H R. (2015). Intermittent treatment with ulipristal acetate for conservative treatment of uterine leiomyoma and bleeding control in patients with hypermenorrhoea caused by uterine leiomyoma. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, 12(2), pp.65-74.	A6: Abweichende Vergleichstherapie
58	Seitz C, Bumbuliene Ž and Costa AR; Heikinheimo O; Heweker A ; Hudeček R; Jacquemyn Y; Melis GB; Parashar P; Rechberger T et al. (2017). Rationale and design of ASTEROID 2, a randomized, placebo- and active comparator-controlled study to assess the efficacy and safety of vilaprisan in patients with uterine fibroids. Contemporary clinical trials, 55, pp.56-62.	A1: Abweichende Patientenpopulation
59	Shulman L, Lukes A and Soper DE; Harrington A; Sniukiene V; Mo Y; Gillard P. (2018). ULIPRISTAL ACETATE IMPROVES HEALTHRELATED QUALITY OF LIFE AND REDUCES IMPACT OF SYMPTOMS DUE TO UTERINE FIBROIDS: RESULTS FROM VENUS I AND II. Fertility and sterility, 110(4 SUPPL), pp.e83.	A6: Abweichender Publikationstyp
60	Simon J, Catherino WH and Segars J; Blakesley R; Chan A; Sniukiene V; Al-Hendy A. (2016). First US-based phase 3 study of ulipristal acetate (UPA) for symptomatic uterine fibroids (UF): results of venus-i. Fertility and sterility, 106, pp.e376.	A6: Abweichender Publikationstyp

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
61	Simon JA, Catherino W and Blakesley R; Chan A; Sniukiene V; Al-Hendy A. (2017). Ulipristal acetate treatment of uterine fibroids in black and obese women: venus I subgroup analyses. <i>Obstetrics and gynecology</i> , 129, pp.78S-79S.	A6: Abweichender Publikationstyp
62	Simon JA, Catherino W and Segars JH; Blakesley RE; Chan A; Sniukiene V; Al-Hendy A. (2018). Ulipristal Acetate for Treatment of Symptomatic Uterine Leiomyomas: a Randomized Controlled Trial. <i>Obstetrics and gynecology</i> , 131(3), pp.431-439.	A1: Abweichende Patientenpopulation
63	Simon JA, Catherino W and Segars JH; Blakesley RE; Chan A; Sniukiene V; Al-Hendy A. (2018). Ulipristal acetate for treatment of symptomatic uterine leiomyomas: a randomized controlled trial. <i>Obstetrical & gynecological survey</i> , 73(6), pp.350-352.	A6: Abweichender Publikationstyp
64	Soper D, Lukes AS and Gee P; Kimble T; Kroll R; Mallick M; Chan A; Sniukiene V; Shulman LP; Liu J. (2017). Ulipristal acetate (UPA) treatment of symptomatic uterine fibroids (UF): venus II subgroup analyses by race and BMI. <i>Fertility and sterility</i> , 108(3), pp.e28.	A6: Abweichender Publikationstyp
65	Stewart EA, Lukes AS and Venturella R; Li Y; Hunsche E; Al-Hendy A. (2020). Relugolix Combination Therapy Reduced Uterine Fibroid-Associated Pain in Two Phase 3 Liberty Studies. <i>Journal of minimally invasive gynecology</i> , 27(7), pp.S8.	A6: Abweichender Publikationstyp
66	Stewart EA, Lukes AS and Venturella R; Li Y; Hunsche E; Al-Hendy A. (2020). Relugolix combination therapy reduced uterine fibroid-associated pain in two phase 3 liberty studies. <i>Obstetrics and gynecology</i> , 135, pp.27S.	A6: Abweichender Publikationstyp
67	Stewart E, Al-Hendy A and Venturella R; Poindexter A; Villarreal C; Li Y; Wagman RB; Hunsche E; Lukes A. (2020). Relugolix combination therapy reduced patient-reported distress from bleeding and pelvic symptoms and improved daily activities in patients with uterine fibroids in the LIBERTY program. <i>Human reproduction (Oxford and England)</i> , 35(SUPPL 1), pp.i11-i12.	A6: Abweichender Publikationstyp
68	Stewart EA, Lukes AS and Venturella R; Arjona Ferreira; JC; Li Y; Hunsche E; Wagman RB; Al-Hendy A. (2022). Relugolix Combination Therapy for Uterine Leiomyoma-Associated Pain in the LIBERTY Randomized Trials. <i>Obstetrics and gynecology</i> , 139(6), pp.1070-1081.	A2: Abweichende Intervention
69	Stewart EA, Al-Hendy A and Venturella R; Lukes AS; Proehl S; Zhao X. (2022). Relugolix Combination Therapy Improves Uterine Fibroid Symptoms Independent of Fibroid Location over 24 Weeks. <i>Journal of minimally invasive gynecology</i> , 29(11), pp.S1.	A6: Abweichender Publikationstyp
70	Stewart EA, Lukes AS and Venturella R; Li Y; Hunsche E; Wagman RB; Al-Hendy A. (2022). Quality of life with relugolix combination therapy for uterine fibroids: LIBERTY randomized trials. <i>American journal of obstetrics and gynecology</i> .	A2: Abweichende Intervention

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
71	Stewart EA, Lukes AS and Venturella R; Li Y; Hunsche E; Wagman RB; Al-Hendy A. (2023). Quality of life with relugolix combination therapy for uterine fibroids: LIBERTY randomized trials. American journal of obstetrics and gynecology, 228(3), pp.320.e1-320.e11.	A2: Abweichende Intervention
72	Venturella R, Al-Hendy A and Lukes AS; Kang J; McKain L; Stewart EA. (2020). RELUGOLIX COMBINATION THERAPY SIGNIFICANTLY REDUCED MENSTRUAL BLOOD LOSS WITH FIRST TREATMENT CYCLE IN WOMEN WITH HEAVY MENSTRUAL BLEEDING ASSOCIATED WITH UTERINE FIBROIDS: RESULTS FROM THE LIBERTY PHASE 3 PROGRAM. Fertility and sterility, 114(3), pp.e85.	A6: Abweichender Publikationstyp
73	Venturella R, Stewart EA and Al-Hendy A; Kang J; McKain L; Lukes AS. (2020). Relugolix Combination Therapy Improves Hemoglobin Levels in Anemic Women with Uterine Fibroids: results from the Liberty Phase 3 Program. Journal of minimally invasive gynecology, 27(7), pp.S27.	A6: Abweichender Publikationstyp
74	Venturella R, Stewart EA and Al-Hendy A; Kang J; McKain L; Lukes A. (2020). Relugolix combination therapy improves hemoglobin levels in anemic women with heavy menstrual bleeding due to uterine fibroids: results from the LIBERTY Phase 3 program. Human reproduction. Conference: 36th annual meeting of the european human reproduction and embryology. ESHRE. Virtual meeting, 35 Suppl 1, pp.i11.	A6: Abweichender Publikationstyp
75	Venturella R, Stewart EA and Al-Hendy A; Kang J; McKain L; Lukes A. (2020). Relugolix combination therapy improves hemoglobin levels in anemic women with heavy menstrual bleeding due to uterine fibroids: results from the LIBERTY Phase 3 program. Human reproduction (Oxford and England), 35(SUPPL 1), pp.i11.	A6: Abweichender Publikationstyp
76	Venturella R, Lukes AS and Stewart EA; Proehl S; Zhao X; Al-Hendy A. (2022). Relugolix Combination Therapy Improves Uterine Fibroid Symptoms Independent of Fibroid Location. Obstetrics and gynecology, 139(SUPPL 1), pp.23S.	A6: Abweichender Publikationstyp
77	Venturella R, Rechberger T and Zatik J; Wagman RB; Zhu E; Rakov VG; Petraglia F. (2023). Relugolix combination therapy in European women with symptomatic uterine fibroids: a subgroup analysis from the randomized phase 3 LIBERTY pivotal trials. Gynecological endocrinology, 39(1), pp.2249107.	A2: Abweichende Intervention

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT03070951	ObsEva SA. 2017. Efficacy and Safety of OBE2109 in Subjects With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids PRIMROSE 2. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03070951	A3: Abweichende Vergleichstherapie
2	NCT03070899	ObsEva SA. 2017. Efficacy and Safety of OBE2109 in Subjects With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids PRIMROSE 1. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03070899	A3: Abweichende Vergleichstherapie
3	NCT01533532	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2014. A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis (2). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01533532	A1: Abweichende Patientenpopulation
4	NCT05738382	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2023. Efficacy and Safety of BG2109 During Controlled Ovarian Hyperstimulation in Female Subjects Undergoing ART Procedures. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05738382	A1: Abweichende Patientenpopulation
5	NCT01395940	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd.. 2013. A Randomized Open Label Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis(1). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01395940	A1: Abweichende Patientenpopulation
6	NCT01629420	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2014. A Phase II Randomized Open Label Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01629420	A1: Abweichende Patientenpopulation
7	NCT05894135	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2023. Efficacy and Safety of BG2109 in Chinese Subjects With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05894135	A1: Abweichende Patientenpopulation
8	NCT02778919	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2016. Late Phase II Clinical Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02778919	A1: Abweichende Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
9	NCT05620355	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2022. Efficacy and Safety of BG2109 in Subjects With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids.. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05620355	A3: Abweichende Vergleichstherapie
10	NCT02778399	ObsEva SA. 2016. A Study to Assess the Efficacy and Safety of OBE2109 in Subjects With Endometriosis EDELWEISS. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02778399	A1: Abweichende Patientenpopulation
11	NCT05440383	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2022. A Clinical Study of KLH-2109 in Uterine Fibroids Patient With Menorrhagia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05440383	A3: Abweichende Vergleichstherapie
12	NCT05445167	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2022. A Clinical Study of KLH-2109 in Uterine Fibroids Patient With Menorrhagia and Pain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05445167	A3: Abweichende Vergleichstherapie
13	NCT03962049	ObsEva SA. 2019. Safety and Pharmacokinetics Study of Linzagolix in Female Subjects With Normal and Impaired Hepatic Function. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03962049	A5: Abweichender Studientyp
14	NCT03961932	ObsEva SA. 2019. Safety and Pharmacokinetics of Linzagolix in Female Subjects With Normal and Impaired Renal Function. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03961932	A5: Abweichender Studientyp
15	NCT03992846	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2019. Efficacy and Safety of Linzagolix for the Treatment of Endometriosis-associated Pain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03992846	A1: Abweichende Patientenpopulation
16	NCT04335591	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2020. Extension to Study on Efficacy and Safety of Linzagolix for the Treatment of Endometriosis-associated Pain (EDELWEISS 6). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04335591	A1: Abweichende Patientenpopulation
17	NCT04372121	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2020. Extension to Study on Efficacy and Safety of Linzagolix for the Treatment of Endometriosis-associated Pain EDELWEISS 5. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04372121	A1: Abweichende Patientenpopulation
18	NCT03986944	ObsEva SA. 2019. A Phase 3 Study to Confirm the Efficacy and Safety of Linzagolix to Treat Endometriosis-associated Pain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03986944	A1: Abweichende Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
EU Clinical Trials Register (EU-CTR)			
19	2016-004059-53	ObsEva SA. 2017. A Phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled study investigating the efficacy and safety of daily oral administration of OBE2109 alone and in combination with add-back therapy for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids in premenopausal women. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004059-53	A3: Abweichende Vergleichstherapie
20	2019-002410-39	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002410-39	A1: Abweichende Patientenpopulation
21	2019-000283-26	ObsEva S.A. 2019. A Phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study to assess the efficacy and safety of linzagolix in subjects with moderate to severe endometriosis-associated pain. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000283-26	A1: Abweichende Patientenpopulation
22	2021-000452-19	ObsEva S.A. 2021. A long-term follow-up study to assess bone mineral density in subjects with uterine fibroids completing the Phase 3 studies of linzagolix, PRIMROSE 1 or PRIMROSE 2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000452-19	A5: Abweichender Studientyp
23	2016-001736-35	ObsEva SA. 2016. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-ranging study to assess the efficacy and safety of OBE2109 in subjects with endometriosis associated pain. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001736-35	A1: Abweichende Patientenpopulation
24	2017-004043-21	ObsEva SA. 2018. An exploratory, single centre, open label, pilot study investigating the efficacy and safety of OBE2109 200 mg daily For 12 weeks followed by 100 mg daily for 12 weeks in rectovaginal endometriosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004043-21	A5: Abweichender Studientyp
25	2017-004042-14	ObsEva SA. 2018. An exploratory single centre, open label, pilot study investigating the efficacy and safety of OBE2109 200 mg daily for 12 weeks followed by 100 mg daily for 12 weeks in uterine adenomyosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004042-14	A5: Abweichender Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)			
26	NCT05894135	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2023. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG2109 in Chinese Subjects With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05894135	A1: Abweichende Patientenpopulation
27	NCT05738382	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2023. A Randomized, Double-blind, Open for Active Comparator, Parallel, Multi-center Phase II Study to Explore the Efficacy, Safety and Tolerability of BG2109 Compared With Cetrorelix During COH in Female Subjects Undergoing ART Procedures. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05738382	A1: Abweichende Patientenpopulation
28	NCT05620355	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2022. A Phase 3, Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Daily Oral Administration of BG2109 Alone and in Combination With Add-back Therapy for the Management of Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids in Premenopausal Women. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05620355	A3: Abweichende Vergleichstherapie
29	NCT05445167	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2022. A Phase III Confirmatory Study of KLH-2109 in Uterine Fibroids Patient With Menorrhagia and Pain. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05445167	A3: Abweichende Vergleichstherapie
30	NCT05440383	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2022. A Phase III Confirmatory Study of KLH-2109 in Uterine Fibroids Patient With Menorrhagia. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05440383	A3: Abweichende Vergleichstherapie
31	EUCTR2021-000452-19-PL	ObsEva S.A. 2021. A long-term follow-up study to assess bone mineral density in subjects with uterine fibroids completing the Phase 3 studies of linzagolix, PRIMROSE 1 or PRIMROSE 2 - PRIMROSE 3. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000452-19	A5: Abweichender Studientyp
32	EUCTR2021-000452-19-HU	ObsEva S.A. 2021. A long-term follow-up study to assess bone mineral density in subjects with uterine fibroids completing the Phase 3 studies of linzagolix, PRIMROSE 1 or PRIMROSE 2 - PRIMROSE 3. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000452-19	A5: Abweichender Studientyp
33	NCT04372121	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2020. A Double-blind Randomized Extension Study to Assess the Long-term Efficacy and Safety of Linzagolix in Subjects With Endometriosis-associated Pain. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04372121	A1: Abweichende Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
34	NCT04335591	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2020. A Double-blind Randomized Extension Study to Assess the Long-term Efficacy and Safety of Linzagolix in Subjects With Endometriosis-associated Pain. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04335591	A1: Abweichende Patientenpopulation
35	EUCTR2019-002410-39-AT	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002410-39	A1: Abweichende Patientenpopulation
36	EUCTR2019-002410-39-PL	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002410-39	A1: Abweichende Patientenpopulation
37	EUCTR2019-002410-39-BG	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002410-39	A1: Abweichende Patientenpopulation
38	EUCTR2019-002410-39-HU	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002410-39	A1: Abweichende Patientenpopulation
39	EUCTR2019-002410-39-CZ	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002410-39	A1: Abweichende Patientenpopulation
40	EUCTR2019-002410-39-FR	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002410-39	A1: Abweichende Patientenpopulation
41	NCT03992846	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2019. A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of Linzagolix in Subjects With Moderate to Severe Endometriosis-associated Pain. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03992846	A1: Abweichende Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
42	EUCTR2019-000283-26-FR	ObsEva S.A. 2019. A Phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study to assess the efficacy and safety of linzagolix in subjects with moderate to severe endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000283-26	A1: Abweichende Patientenpopulation
43	NCT03986944	ObsEva SA. 2019. A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of Linzagolix in Subjects With Moderate to Severe Endometriosis-associated Pain. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03986944	A1: Abweichende Patientenpopulation
44	NCT03962049	ObsEva SA. 2019. Evaluation of the Safety and Pharmacokinetics of a Single Dose of Linzagolix in Female Subjects With Normal and Impaired Hepatic Function. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03962049	A5: Abweichender Studientyp
45	NCT03961932	ObsEva SA. 2019. Evaluation of the Safety and Pharmacokinetics of a Single Dose of Linzagolix in Female Subjects With Normal and Impaired Renal Function. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03961932	A5: Abweichender Studientyp
46	EUCTR2017-004042-14-FR	ObsEva SA. 2018. An exploratory single centre, open label, pilot study investigating the efficacy and safety of OBE2109 200 mg daily for 12 weeks followed by 100 mg daily for 12 weeks in uterine adenomyosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004042-14	A5: Abweichender Studientyp
47	EUCTR2017-004043-21-FR	ObsEva SA. 2018. An exploratory, single centre, open label, pilot study investigating the efficacy and safety of OBE2109 200 mg daily For 12 weeks followed by 100 mg daily for 12 weeks in rectovaginal endometriosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004043-21	A5: Abweichender Studientyp
48	EUCTR2016-004059-53-HU	ObsEva SA. 2017. A Phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled study investigating the efficacy and safety of daily oral administration of OBE2109 alone and in combination with add-back therapy for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids in premenopausal women. - Primrose 2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004059-53	A3: Abweichende Vergleichstherapie
49	NCT03070951	ObsEva SA. 2017. A Phase 3, Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Daily Oral Administration of OBE2109 Alone and in Combination With Add-back Therapy for the Management of Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids in Premenopausal Women. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03070951	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
50	NCT03070899	ObsEva SA. 2017. A Phase 3, Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Daily Oral Administration of OBE2109 Alone and in Combination With Add-back Therapy for the Management of Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids in Premenopausal Women. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03070899	A3: Abweichende Vergleichstherapie
51	EUCTR2016-001736-35-PL	ObsEva SA. 2016. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-ranging study to assess the efficacy and safety of OBE2109 in subjects with endometriosis associated pain. - EDELWEISS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001736-35	A1: Abweichende Patientenpopulation
52	NCT02778919	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2016. Late Phase II Clinical Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02778919	A1: Abweichende Patientenpopulation
53	NCT02778399	ObsEva SA. 2016. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 2b Dose-ranging Study to Assess the Efficacy and Safety of OBE2109 in Subjects With Endometriosis Associated Pain. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02778399	A1: Abweichende Patientenpopulation
54	NCT01629420	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2012. A Multicenter, Randomized, Open Label Phase II Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis(3). http://clinicaltrials.gov/show/NCT01629420	A1: Abweichende Patientenpopulation
55	NCT01533532	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2012. A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Phase II Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis(2). http://clinicaltrials.gov/show/NCT01533532	A1: Abweichende Patientenpopulation
56	NCT01395940	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2011. A Multicenter, Randomized, Open Label Phase II Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis(1). http://clinicaltrials.gov/show/NCT01395940	A1: Abweichende Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT01533532	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2014. A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis (2). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01533532	A1: Abweichende Patientenpopulation
2	NCT05738382	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2023. Efficacy and Safety of BG2109 During Controlled	A1: Abweichende Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Ovarian Hyperstimulation in Female Subjects Undergoing ART Procedures. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05738382	
3	NCT01395940	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd.. 2013. A Randomized Open Label Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis(1). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01395940	A1: Abweichende Patientenpopulation
4	NCT01629420	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2014. A Phase II Randomized Open Label Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01629420	A1: Abweichende Patientenpopulation
5	NCT05894135	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2023. Efficacy and Safety of BG2109 in Chinese Subjects With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05894135	A1: Abweichende Patientenpopulation
6	NCT02778919	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2016. Late Phase II Clinical Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02778919	A1: Abweichende Patientenpopulation
7	NCT05620355	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2022. Efficacy and Safety of BG2109 in Subjects With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids.. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05620355	A6: Abweichender Publikationstyp (eine ausführliche Ergebnisdarstellung ist nicht verfügbar)
8	NCT02778399	ObsEva SA. 2016. A Study to Assess the Efficacy and Safety of OBE2109 in Subjects With Endometriosis EDELWEISS. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02778399	A1: Abweichende Patientenpopulation
9	NCT05440383	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2022. A Clinical Study of KLH-2109 in Uterine Fibroids Patient With Menorrhagia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05440383	A6: Abweichender Publikationstyp (eine ausführliche Ergebnisdarstellung ist nicht verfügbar)
10	NCT05445167	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2022. A Clinical Study of KLH-2109 in Uterine Fibroids Patient With Menorrhagia and Pain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05445167	A6: Abweichender Publikationstyp (eine ausführliche Ergebnisdarstellung ist nicht verfügbar)
11	NCT03962049	ObsEva SA. 2019. Safety and Pharmacokinetics Study of Linzagolix in Female Subjects With Normal and Impaired Hepatic Function. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03962049	A5: Abweichender Studientyp
12	NCT03961932	ObsEva SA. 2019. Safety and Pharmacokinetics of Linzagolix in Female Subjects With Normal and Impaired Renal Function. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03961932	A5: Abweichender Studientyp
13	NCT03992846	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2019. Efficacy and Safety of Linzagolix for the Treatment of Endometriosis-associated Pain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03992846	A1: Abweichende Patientenpopulation

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
14	NCT04335591	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2020. Extension to Study on Efficacy and Safety of Linzagolix for the Treatment of Endometriosis-associated Pain (EDELWEISS 6). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04335591	A1: Abweichende Patientenpopulation
15	NCT04372121	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2020. Extension to Study on Efficacy and Safety of Linzagolix for the Treatment of Endometriosis-associated Pain EDELWEISS 5. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04372121	A1: Abweichende Patientenpopulation
16	NCT03986944	ObsEva SA. 2019. A Phase 3 Study to Confirm the Efficacy and Safety of Linzagolix to Treat Endometriosis-associated Pain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03986944	A1: Abweichende Patientenpopulation
EU Clinical Trials Register (EU-CTR)			
17	2019-002410-39	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002410-39	A1: Abweichende Patientenpopulation
18	2019-000283-26	ObsEva S.A. 2019. A Phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study to assess the efficacy and safety of linzagolix in subjects with moderate to severe endometriosis-associated pain. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000283-26	A1: Abweichende Patientenpopulation
19	2021-000452-19	ObsEva S.A. 2021. A long-term follow-up study to assess bone mineral density in subjects with uterine fibroids completing the Phase 3 studies of linzagolix, PRIMROSE 1 or PRIMROSE 2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000452-19	A5: Abweichender Studientyp
20	2016-001736-35	ObsEva SA. 2016. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-ranging study to assess the efficacy and safety of OBE2109 in subjects with endometriosis associated pain. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001736-35	A1: Abweichende Patientenpopulation
21	2017-004043-21	ObsEva SA. 2018. An exploratory, single centre, open label, pilot study investigating the efficacy and safety of OBE2109 200 mg daily For 12 weeks followed by 100 mg daily for 12 weeks in rectovaginal endometriosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004043-21	A5: Abweichender Studientyp
22	2017-004042-14	ObsEva SA. 2018. An exploratory single centre, open label, pilot study investigating the efficacy and safety of OBE2109 200 mg daily for 12 weeks followed by 100 mg daily for 12 weeks in uterine adenomyosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004042-14	A5: Abweichender Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)			
23	NCT05894135	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2023. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG2109 in Chinese Subjects With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05894135	A1: Abweichende Patientenpopulation
24	NCT05738382	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2023. A Randomized, Double-blind, Open for Active Comparator, Parallel, Multi-center Phase II Study to Explore the Efficacy, Safety and Tolerability of BG2109 Compared With Cetrorelix During COH in Female Subjects Undergoing ART Procedures. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05738382	A1: Abweichende Patientenpopulation
25	NCT05620355	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2022. A Phase 3, Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Daily Oral Administration of BG2109 Alone and in Combination With Add-back Therapy for the Management of Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids in Premenopausal Women. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05620355	A6: Abweichender Publikationstyp (eine ausführliche Ergebnisdarstellung ist nicht verfügbar)
26	NCT05445167	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2022. A Phase III Confirmatory Study of KLH-2109 in Uterine Fibroids Patient With Menorrhagia and Pain. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05445167	A6: Abweichender Publikationstyp (eine ausführliche Ergebnisdarstellung ist nicht verfügbar)
27	NCT05440383	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2022. A Phase III Confirmatory Study of KLH-2109 in Uterine Fibroids Patient With Menorrhagia. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05440383	A6: Abweichender Publikationstyp (eine ausführliche Ergebnisdarstellung ist nicht verfügbar)
28	EUCTR2021-000452-19-PL	ObsEva S.A. 2021. A long-term follow-up study to assess bone mineral density in subjects with uterine fibroids completing the Phase 3 studies of linzagolix, PRIMROSE 1 or PRIMROSE 2 - PRIMROSE 3. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000452-19	A5: Abweichender Studientyp
29	EUCTR2021-000452-19-HU	ObsEva S.A. 2021. A long-term follow-up study to assess bone mineral density in subjects with uterine fibroids completing the Phase 3 studies of linzagolix, PRIMROSE 1 or PRIMROSE 2 - PRIMROSE 3. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000452-19	A5: Abweichender Studientyp
30	NCT04372121	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2020. A Double-blind Randomized Extension Study to Assess the Long-term Efficacy and Safety of Linzagolix in Subjects With Endometriosis-associated Pain. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04372121	A1: Abweichende Patientenpopulation

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
31	NCT04335591	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2020. A Double-blind Randomized Extension Study to Assess the Long-term Efficacy and Safety of Linzagolix in Subjects With Endometriosis-associated Pain. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04335591	A1: Abweichende Patientenpopulation
32	EUCTR2019-002410-39-AT	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002410-39	A1: Abweichende Patientenpopulation
33	EUCTR2019-002410-39-PL	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002410-39	A1: Abweichende Patientenpopulation
34	EUCTR2019-002410-39-BG	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002410-39	A1: Abweichende Patientenpopulation
35	EUCTR2019-002410-39-HU	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002410-39	A1: Abweichende Patientenpopulation
36	EUCTR2019-002410-39-CZ	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002410-39	A1: Abweichende Patientenpopulation
37	EUCTR2019-002410-39-FR	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002410-39	A1: Abweichende Patientenpopulation
38	NCT03992846	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2019. A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of Linzagolix in Subjects With Moderate to Severe Endometriosis-associated Pain. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03992846	A1: Abweichende Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
39	EUCTR2019-000283-26-FR	ObsEva S.A. 2019. A Phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study to assess the efficacy and safety of linzagolix in subjects with moderate to severe endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000283-26	A1: Abweichende Patientenpopulation
40	NCT03986944	ObsEva SA. 2019. A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of Linzagolix in Subjects With Moderate to Severe Endometriosis-associated Pain. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03986944	A1: Abweichende Patientenpopulation
41	NCT03962049	ObsEva SA. 2019. Evaluation of the Safety and Pharmacokinetics of a Single Dose of Linzagolix in Female Subjects With Normal and Impaired Hepatic Function. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03962049	A5: Abweichender Studientyp
42	NCT03961932	ObsEva SA. 2019. Evaluation of the Safety and Pharmacokinetics of a Single Dose of Linzagolix in Female Subjects With Normal and Impaired Renal Function. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03961932	A5: Abweichender Studientyp
43	EUCTR2017-004042-14-FR	ObsEva SA. 2018. An exploratory single centre, open label, pilot study investigating the efficacy and safety of OBE2109 200 mg daily for 12 weeks followed by 100 mg daily for 12 weeks in uterine adenomyosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004042-14	A5: Abweichender Studientyp
44	EUCTR2017-004043-21-FR	ObsEva SA. 2018. An exploratory, single centre, open label, pilot study investigating the efficacy and safety of OBE2109 200 mg daily For 12 weeks followed by 100 mg daily for 12 weeks in rectovaginal endometriosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004043-21	A5: Abweichender Studientyp
45	EUCTR2016-001736-35-PL	ObsEva SA. 2016. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-ranging study to assess the efficacy and safety of OBE2109 in subjects with endometriosis associated pain. - EDELWEISS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001736-35	A1: Abweichende Patientenpopulation
46	NCT02778919	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2016. Late Phase II Clinical Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02778919	A1: Abweichende Patientenpopulation
47	NCT02778399	ObsEva SA. 2016. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 2b Dose-ranging Study to Assess the Efficacy and Safety of OBE2109 in Subjects With Endometriosis Associated Pain. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02778399	A1: Abweichende Patientenpopulation
48	NCT01629420	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2012. A Multicenter, Randomized, Open Label Phase II Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis(3). http://clinicaltrials.gov/show/NCT01629420	A1: Abweichende Patientenpopulation

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
49	NCT01533532	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2012. A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Phase II Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis(2). http://clinicaltrials.gov/show/NCT01533532	A1: Abweichende Patientenpopulation
50	NCT01395940	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2011. A Multicenter, Randomized, Open Label Phase II Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis(1). http://clinicaltrials.gov/show/NCT01395940	A1: Abweichende Patientenpopulation

Suche nach RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT00290251	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). 2006. Treatment of Uterine Fibroids With the Selective Progesterone Receptor Modulator CDB-2914. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00290251	A2: Abweichende Intervention
2	NCT00044876	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). 2002. Treatment of Uterine Fibroids With CDB-2914, an Experimental Selective Progesterone Receptor Antagonist. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00044876	A3: Abweichende Vergleichstherapie
3	NCT02357563	University Magna Graecia. 2015. Ulipristal Acetate Versus GnRH Analogue and Myometrial Preservation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02357563	A3: Abweichende Vergleichstherapie
4	NCT01629563	PregLem SA. 2012. PGL4001 Efficacy Assessment in Reduction of Symptoms Due to Uterine Leiomyomata. PEARLIV. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01629563	A3: Abweichende Vergleichstherapie
5	NCT02361879	University Magna Graecia. 2015. Ulipristal Acetate Versus GnRH Analogue Treatment Before Hysteroscopic Resection of Uterine Leiomyoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02361879	A3: Abweichende Vergleichstherapie
6	NCT02361905	University Magna Graecia. 2015. Ulipristal Acetate for the Preoperative Management of Hypoechoic Cellular Leiomyomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02361905	A3: Abweichende Vergleichstherapie
7	NCT01642472	PregLem SA. 2012. PGL4001 Efficacy Assessment in Reduction of Symptoms Due to Uterine Leiomyomata. PEARLext2. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01642472	A5: Abweichender Studientyp
8	NCT01156857	PregLem SA. 2010. PGL4001 Efficacy Assessment in Reduction of Symptoms Due to Uterine Leiomyomata. PEARLIII. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01156857	A3: Abweichende Vergleichstherapie

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
9	NCT01252069	PregLem SA. 2011. PGL4001 Efficacy Assessment in Reduction of Symptoms Due to Uterine Leiomyomata (PEARLIII-extension Study). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01252069	A3: Abweichende Vergleichstherapie
10	NCT03349190	ASSOCIATION POUR LE DEVELOPPEMENT EN FECONDATION IN VITRO. 2017. Impact of Esmya on Fertility to Infertile Women With Fibroids Managed With Assisted Reproduction Techniques. NACRE. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03349190	A5: Abweichender Studientyp
11	NCT04832906	Ain Shams Maternity Hospital. 2019. UA Versus UAE in Treatment of Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04832906	A3: Abweichende Vergleichstherapie
12	NCT03156127	Boryung Pharmaceutical Co. Ltd. 2017. A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety/Tolerability of BR-UPS (Ulipristal Acetate) 5 mg Tablet With Inisia (Ulipristal Acetate) 5 mg Tablet. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03156127	A3: Abweichende Vergleichstherapie
13	NCT04132349	My Duc Hospital. 2019. Ulipristal Acetate in Symptomatic Uterine Fibroid. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04132349	A3: Abweichende Vergleichstherapie
14	NCT03751124	Myovant Sciences GmbH. 2018. Study of Relugolix With Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03751124	A2: Abweichende Intervention
15	NCT01553123	Watson Pharmaceuticals. 2012. Efficacy and Safety Study of Ulipristal Acetate in Females With Anemia Associated With Uterine Leiomyoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01553123	A3: Abweichende Vergleichstherapie
16	NCT02425878	Instituto Valenciano de Infertilidad IVI VALENCIA. 2015. Ulipristal Acetate 10 mg and Asisted Reproduction. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02425878	A2: Abweichende Intervention
17	NCT03342859	Bayer. 2017. Mode of Action Study of Vilaprisan and Ulipristal Acetate in Patients With Uterine Fibroids for Whom Surgery is Planned. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03342859	A5: Abweichender Studientyp
18	NCT04004884	Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. 2019. Liver Safety Assessment During Ulipristal Acetate Treatment for Uterine Fibroids (LISA). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04004884	A5: Abweichender Studientyp
19	NCT02440750	University of Cagliari. 2016. Endometrial Preparation Before Operative Hysteroscopy in Premenopausal Women. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02440750	A4: keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
20	NCT00755755	PregLem SA. 2008. PGL4001 Versus Placebo in Uterine Myomas. PEARLI. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00755755	A7: Kürzere Studiendauer

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
21	NCT00995878	Mayo Clinic. 2010. The FIRSST: Comparing MRgFUS(MR-guided Focused Ultrasound) Versus UAE (Uterine Artery Embolization)for Uterine Fibroids.. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00995878	A3: Abweichende Vergleichstherapie
22	NCT01635452	PregLem SA. 2012. A Prospective Multicenter Non-interventional Study of Women Treated With ESMYA (Ulipristal Acetate) as Pre-operative Treatment of Moderate to Severe Symptoms of Uterine Fibroids. PREMYA. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01635452	A5: Abweichender Studientyp
23	NCT02601196	Sheba Medical Center. 2016. IVF Outcome Following Treatment With Ulipristal Acetate for Myomatous Uterus After at Least One IVF Failure. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02601196	A5: Abweichender Studientyp
24	NCT02748460	PregLem SA. 2015. Non-interventional Study to Evaluate Long Term Safety, Prescription Management Patterns of Esmya in a Long Term Setting. Premium. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02748460	A5: Abweichender Studientyp
25	NCT02825719	Queen Mary Hospital Hong Kong. 2015. Ulipristal Use in Chinese Population. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02825719	A2: Abweichende Patientenpopulation
26	NCT02361892	University Magna Graecia. 2015. The Effect of Ulipristal Acetate (UPA) on Women Ovarian Reserve. UPA_ovAge. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02361892	A5: Abweichender Studientyp
27	NCT02147158	Allergan. 2014. A Study of the Efficacy and Safety of Ulipristal Acetate Intermittent Treatment for Abnormal Uterine Bleeding Associated With Leiomyomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02147158	A1: Abweichende Patientententpopulation
28	NCT02147197	Allergan. 2014. A Study of the Efficacy and Safety of a 3-month Treatment Course of Ulipristal Acetate for the Treatment of Abnormal Uterine Bleeding Associated With Leiomyomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02147197	A1: Abweichende Patientenpopulation
29	NCT02465814	Bayer. 2015. Assess Safety and Efficacy of Vilaprisan in Patients With Uterine Fibroids. ASTEROID 2. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02465814	A1: Abweichende Patientenpopulation
30	NCT00740831	PregLem SA. 2008. PGL4001 Versus GnRH-agonist in Uterine Myomas. PEARLII. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00740831	A3: Abweichende Vergleichstherapie
31	NCT01504308	Philips Healthcare. 2012. Sonalleve Fibroid Ablation Pivotal Clinical Trial for MR-HIFU of Uterine Fibroids. SOFIA. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01504308	A2: Abweichende Intervention
32	NCT00332033	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). 2006. Development of a Non-Invasive Treatment for Uterine Leiomyoma (Fibroids). https://clinicaltrials.gov/study/NCT00332033	A2: Abweichende Intervention

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
33	NCT03972917	University of Campania Luigi Vanvitelli. 2018. Observation of Long-term Effects on Endometrium and Uterine Fibroids in Women With Ulipristal Acetate Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03972917	A5: Abweichender Studientyp
34	NCT05862272	Sumitomo Pharma Switzerland GmbH. 2023. A Phase 3B Study to Evaluate Bone Mineral Density With Long-Term Use of Relugolix Combination Tablet in Women With Uterine Fibroids or Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05862272	A5: Abweichender Studientyp
35	NCT02580578	Allergan. 2015. A Multicenter Prospective Non-Interventional Study Assessing the Management of Canadian Women With Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02580578	A5: Abweichender Studientyp
36	NCT02293447	University Health Network Toronto. 2014. Intra-arterial Lidocaine for Pain Control Post Uterine Fibroid Embolization. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02293447	A3: Abweichende Vergleichstherapie
37	NCT04400942	Ospedale Policlinico San Martino. 2015. Predictive Factors for Complete Myoma Resection During Hysteroscopic Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04400942	A5: Abweichender Studientyp
38	NCT03744507	Myovant Sciences GmbH. 2018. Bone Mineral Density in Women With Uterine Fibroids or Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03744507	A5: Abweichender Studientyp
39	NCT02288130	Amsterdam UMC location VUmc. 2014. Ulipristal vs. GnRHa Prior to Laparoscopic Myomectomy. MYOMEX. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02288130	A3: Abweichende Vergleichstherapie
40	NCT00628901	Boston Scientific Corporation. 2006. A Prospective Study Comparing Contour SE™ Microspheres to Embosphere® Microspheres for Treating Symptomatic Uterine Fibroids With Uterine Fibroid Embolization (UFE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT00628901	A3: Abweichende Vergleichstherapie
41	NCT00390494	U.S. Army Medical Research and Development Command. 2005. Questionnaire Study to Assess Quality of Life After Treatment of Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00390494	A5: Abweichender Studientyp
42	NCT00837161	Philips Healthcare. 2009. Pilot Study of MRI-Guided High Intensity Focused Ultrasound Ablation of Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00837161	A5: Abweichender Studientyp
43	NCT01452659	Takeda. 2011. Efficacy and Safety of TAK-385 in the Treatment of Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01452659	A2: Abweichende Intervention
44	NCT03240523	Bayer. 2017. Assess Safety and Efficacy of Vilaprisan in Subjects With Uterine Fibroids. ASTEROID 5. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03240523	A2: Abweichende Intervention
45	NCT05739123	Sumitomo Pharma Switzerland GmbH. 2023. Relugolix Pregnancy Registry: An Observational Study of the Safety of Relugolix-Containing Therapy	A5: Abweichender Studientyp

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Exposure in Pregnant Women and Their Offspring. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05739123	
46	NCT00277680	Ullevaal University Hospital. 2000. Laparoscopic Occlusion of Uterine Vessels Compared to Uterine Fibroid Embolization for Treatment of Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00277680	A3: Abweichende Vergleichstherapie
47	NCT02655224	Takeda. 2016. A Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Relugolix (TAK-385) 40 mg in the Treatment of Pain Symptoms Associated With Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02655224	A2: Abweichende Intervention
48	NCT01946178	Mirabilis Medica Inc.. 2011. Clinical Study of the Mirabilis High-Intensity Focused Ultrasound System for Non-Invasive Treatment of Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01946178	A5: Abweichender Studientyp
49	NCT03219385	Mirabilis Medica Inc.. 2018. Directed Ablation of Uterine Fibroids Using a Noninvasive Approach. DIANA. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03219385	A5: Abweichender Studientyp
50	NCT03400826	Johns Hopkins University. 2018. Effects of Simvastatin on Uterine Leiomyoma Size. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03400826	A2: Abweichende Intervention
51	NCT04028986	Universitair Ziekenhuis Brussel. 2016. Esmya Versus Surgery Before IVF/ICSI. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04028986	A5: Abweichender Studientyp
52	NCT03533907	Istituto Clinico Humanitas. 2013. Pregnancy Outcomes in Infertile Patients After Treatment With Ulipristal Acetate.. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03533907	A5: Abweichender Studientyp
53	NCT04373694	Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). 2020. Vaginoscopy Compared to Traditional Hysteroscopy for Hysteroscopy Morcellation in Outpatient Clinic. A Randomized Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04373694	A3: Abweichende Vergleichstherapie
54	NCT00361036	Worthington-Kirsch & Robert L. M.D.. 2006. Comparison Study in the Treatment of Uterine Fibroids Uterine Fibroid Embolization Using BeadBlock™ Embolic Agent. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00361036	A3: Abweichende Vergleichstherapie
55	NCT02829333	General Hospital of Ningxia Medical University. 2015. The Effect of Anesthetic Technique on VEGF-C and PGE2. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02829333	A3: Abweichende Vergleichstherapie
56	NCT01675011	Boston Scientific Corporation. 2012. Embozene Microspheres for Uterine Fibroid Embolization (UFE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01675011	A3: Abweichende Vergleichstherapie
57	NCT02884960	Gary Siskin MD. 2016. Safety and Efficacy of Embozene Microspheres for Uterine Fibroid Embolization. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02884960	A3: Abweichende Vergleichstherapie
58	NCT02655237	Takeda. 2016. A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Relugolix (TAK-385) 40 mg Compared With Leuprorelin in the Treatment of	A2: Abweichende Intervention

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02655237	
59	NCT02227316	University of California Los Angeles. 2014. Effectiveness of IV Acetaminophen and IV Ibuprofen in Reducing Post Procedural Pain in the UFE Procedure. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02227316	A3: Abweichende Vergleichstherapie
60	NCT02889848	Advance Biofactures Corporation. 2016. Safety and Tolerability of Collagenase Clostridium Histolyticum (EN3835) to Treat Uterine Leiomyoma (Fibroids). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02889848	A3: Abweichende Vergleichstherapie
61	NCT04874246	Seoul National University Hospital. 2021. Comparison of Concentration of Vasopressin During Robot-assisted Laparoscopic Myomectomy. VALENTINE. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04874246	A3: Abweichende Vergleichstherapie
62	NCT00340288	National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS). 2001. Fibroid Growth Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00340288	A5: Abweichender Studientyp
63	NCT02587000	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2015. Adenomyosis and Ulipristal Acetate. FRA-IIT-UPA. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02587000	A2: Abweichende Intervention
64	NCT03535610	Scitech Produtos Medicos Ltda. 2018. Uterine Artery Embolization With Microspheres in Patients With Leiomyoma. EMBOSOFT I. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03535610	A5: Abweichender Studientyp
65	NCT04426760	Oslo University Hospital. 2019. Fibroids and Infertility - a Study of the Significance of Removal of Fibroids With Regard to Endometrial Receptivity. FIN. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04426760	A5: Abweichender Studientyp
66	NCT00821275	Sun Yat-sen University. 2008. Clinical Trial of Uterine Artery Embolization for Uterine Leiomyoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00821275	A3: Abweichende Vergleichstherapie
67	NCT03930069	Zagazig University. 2016. Vasopressin Injection Versus Misoprostol During Hysteroscopic Myomectomy In Reducing Blood Loss And Operation Time. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03930069	A3: Abweichende Vergleichstherapie
68	NCT02049242	Ataturk University. 2014. Uterine Tourniquet at Open Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02049242	A3: Abweichende Vergleichstherapie
69	NCT02059954	Medical University of Graz. 2014. Vaginal vs. Laparoscopic Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02059954	A3: Abweichende Vergleichstherapie
70	NCT02100904	University of California San Francisco. 2014. Uterine Leiomyoma Treatment With Radiofrequency Ablation (ULTRA) Registry. ULTRA Registry. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02100904	A5: Abweichender Studientyp
71	NCT00150644	Abbott. 2003. A Study to Evaluate the Effects of Asoprisnil(J867) in Women With Uterine Fibroids	A3: Abweichende Vergleichstherapie

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Who Are Scheduled for a Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00150644	
72	NCT02819609	Quintiles Inc.. 2014. Comparing Patient-Centered Outcomes After Treatment for Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02819609	A5: Abweichender Studientyp
73	NCT01468402	Hospital Israelita Albert Einstein. 2008. Predictive Factors of Pelvic Magnetic Resonance in the Response of Arterial Embolization of Uterine Leiomyoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01468402	A5: Abweichender Studientyp
74	NCT01563783	Acessa Health Inc.. 2012. Post Market TRUST Study. TRUST. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01563783	A3: Abweichende Vergleichstherapie
75	NCT04655144	University of Miami. 2021. Dexamethasone for Post Uterine Artery Embolization Pain. Dex-Fib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04655144	A3: Abweichende Vergleichstherapie
76	NCT02942537	Karolinska Institutet. 2017. Study of Volume Reduction of Uterine Fibroids After Embolization or Microwave Treatment. MYOMIC1. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02942537	A3: Abweichende Vergleichstherapie
77	NCT06153667	Merit Medical Systems Inc.. 2024. Bearing nsPVA Embolization for Uterine Artery Embolization (BETTER-UAE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06153667	A5: Abweichender Studientyp
78	NCT01715597	Seoul National University Hospital. 2012. Study on the Effect of Intravenous Ascorbic Acid on Intraoperative Blood Loss in Women With Uterine Myoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01715597	A3: Abweichende Vergleichstherapie
79	NCT01750008	Acessa Health Inc.. 2012. Laparoscopic Uterine Sparing Techniques Outcomes and Reinterventions. LUSTOR. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01750008	A3: Abweichende Vergleichstherapie
80	NCT01280045	University of Sao Paulo. 2011. Influence of Aromatase Inhibitors and GnRH Analogs to Treat Uterine Leiomyoma by Vaginal Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01280045	A3: Abweichende Vergleichstherapie
81	NCT03427671	IMBiotechnologies Ltd.. 2018. OCL 500 Treatment of Women With Symptomatic Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03427671	A5: Abweichender Studientyp
82	NCT02163525	Acessa Health Inc.. 2014. Post Market TRUST - U.S.A. Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02163525	A3: Abweichende Vergleichstherapie
83	NCT03021720	Mount Sinai Hospital Canada. 2016. Satisfaction of Patients With Trans-Arterial Radial Access: Quality of Life in Uterine Fibroid Embolization Trial. SPARQLE. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03021720	A3: Abweichende Vergleichstherapie
84	NCT05741671	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). 2018. Sonographic Features of Fibroids Before and During Non-surgical Therapy	A5: Abweichender Studientyp

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		and/or Expectant Management. MYOVASC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05741671	
85	NCT05086770	Next Biomedical Co. Ltd.. 2021. Comparison of Pain After Uterine Artery Embolization Using Gelatin Microsphere or Tris-acryl Gelatin Microsphere. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05086770	A3: Abweichende Vergleichstherapie
86	NCT02577055	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2016. Fertility After Myomectomy Versus Uterine Artery Embolization for Symptomatic Uterine Fibroids. Lune2. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02577055	A3: Abweichende Vergleichstherapie
87	NCT02495311	Far Eastern Memorial Hospital. 2014. The Association Between Adenomyosis/Uterine Myoma and Lower Urinary Tract Symptoms. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02495311	A5: Abweichender Studientyp
88	NCT06135870	Johns Hopkins University. 2023. Role of Senescent Cells in Uterine Fibroid Pathogenesis (SOUL Study). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06135870	A5: Abweichender Studientyp
89	NCT00839722	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2009. Fertility After Uterine Artery Embolisation for the Treatment of Leiomyomas. EFU. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00839722	A5: Abweichender Studientyp
90	NCT03989661	Fondation Hôpital Saint-Joseph. 2019. Is There a Place for Pre-operative Temporary Embolization of Uterine Fibroids. EMBOFIB. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03989661	A5: Abweichender Studientyp
91	NCT02563392	University Hospital Geneva. 2015. Does Preventive Uterine Artery Occlusion During Laparoscopic Myomectomy Impact on Ovarian Reserve Markers? ORAM. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02563392	A3: Abweichende Vergleichstherapie
92	NCT00860002	Taipei Veterans General Hospital Taiwan. 2009. The Benefits and Limits of Laparoscopic Surgery for Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00860002	A5: Abweichender Studientyp
93	NCT00163930	Bayside Health. 2005. Post-Operative Pain Management in Patients Undergoing Uterine Artery Embolisation for Symptomatic Leiomyomata. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00163930	A5: Abweichender Studientyp
94	NCT01834703	Chinese University of Hong Kong. 2009. Uterine Artery Embolization(UAE) Versus High-Intensity-Focused-Ultrasound(HIFU) for Treatment of Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01834703	A3: Abweichende Vergleichstherapie
95	NCT00341848	National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS). 2001. Postpartum Uterine Regression. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00341848	A5: Abweichender Studientyp
96	NCT04282863	Taipei Medical University Shuang Ho Hospital. 2020. Comparison Between Robotic (RM) and Laparoscopic Myomectomy (LM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04282863	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
97	NCT03072446	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2017. Uterine Fibroid Embolization (UFE) for Symptomatic Fibroids: Comparison of Gel-Bead to Commonly Used Embolic Agents.. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03072446	A5: Abweichender Studientyp
98	NCT00219778	Poitiers University Hospital. 2004. A Study on the Efficacy of 10 mg Oral Mifepristone for the Treatment of Symptomatic Uterine Leiomyomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00219778	A2: Abweichende Intervention
99	NCT03948789	Krankenhaus Nordwest. 2020. Phase III Study of MR-Guided Focused Ultrasound Surgery for the Treatment of Uterine Fibroids Compared to Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03948789	A3: Abweichende Vergleichstherapie
100	NCT02392585	Ragip Atakan Al. 2015. Single or Triple Uterine Tourniquet at Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02392585	A3: Abweichende Vergleichstherapie
101	NCT05739136	Sumitomo Pharma Switzerland GmbH. 2025. MYFEMBREE®: A Retrospective Cohort Study Using an Administrative Healthcare Database to Assess Pregnancy Outcomes in Women Treated With Relugolix Combination Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05739136	A5: Abweichender Studientyp
102	NCT04960293	Yonsei University. 2021. Spherical Gelfoam Versus Tri-acryl Microsphere for Uterine Artery Embolization for Symptomatic Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04960293	A3: Abweichende Vergleichstherapie
103	NCT05761418	Beni-Suef University. 2018. Preoperative Vaginal Dinoprostone Versus Misoprostone in Abdominal Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05761418	A3: Abweichende Vergleichstherapie
104	NCT04214457	Igenomix. 2019. Development of a Predictive Model for Early Differential Diagnosis of Uterine Leiomyomas and Leiomyosarcomas. MYOSARC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04214457	A5: Abweichender Studientyp
105	NCT03412890	Myovant Sciences GmbH. 2017. LIBERTY EXTENSION: Efficacy and Safety Extension Study of Relugolix in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03412890	A5: Abweichender Studientyp
106	NCT06234670	Wenwen Wang. 2024. Risk Factors and A Prediction Model of Recurrence of Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06234670	A5: Abweichender Studientyp
107	NCT05840042	Shixuan Wang. 2023. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids in China. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05840042	A5: Abweichender Studientyp
108	NCT01328067	InSightec. 2011. Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of MRgFUS Compared With Myomectomy for the Treatment of Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01328067	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
109	NCT05607602	King's College Hospital NHS Trust. 2022. Are Uterine Fibroids Pro-thrombotic?. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05607602	A5: Abweichender Studientyp
110	NCT00339547	National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS). 1995. Risk Factors for Uterine Fibroids: A Case Control Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00339547	A5: Abweichender Studientyp
111	NCT02260752	Duke University. 2015. Patient Centered Results for Uterine Fibroids. COMPARE-UF. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02260752	A5: Abweichender Studientyp
112	NCT00584207	University of California Davis. 2004. Radiofrequency Ablation of Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00584207	A5: Abweichender Studientyp
113	NCT00496080	Ethicon Inc.. 2007. Doppler-Guided Uterine Artery Occlusion (DUAO) Device for Fibroid Related Bleeding. DUAO. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00496080	A5: Abweichender Studientyp
114	NCT04126824	University of California Los Angeles. 2022. Effect of Addition of Steroids on Duration of Analgesia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04126824	A3: Abweichende Vergleichstherapie
115	NCT06430320	Henry Ford Health System. 2024. Ascertain Longterm Outcomes of Fibroid Treatments. ALOFT. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06430320	A5: Abweichender Studientyp
116	NCT06474065	Centro di Ricerca Clinica Salentino. 2024. Pregnancy Outcomes Following Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06474065	A5: Abweichender Studientyp
117	NCT01152112	Hologic Inc.. 2010. HOME Study: Hysteroscopic Office Myomectomy Evaluation. HOME. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01152112	A3: Abweichende Vergleichstherapie
118	NCT01852734	Odense University Hospital. 2013. Uterine Fibroid Embolization- Long Term Follow up and Technical Perspectives. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01852734	A5: Abweichender Studientyp
119	NCT03049735	Myovant Sciences GmbH. 2017. LIBERTY 1: Efficacy & Safety Study of Relugolix in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03049735	A2: Abweichende Intervention
120	NCT06009562	University of Palermo. 2023. Management of Symptomatic Uterine Fibroids in Pregnancy by Laparotomic Myomectomy: a Prospective Cohort Study. LPTM-UFs-P. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06009562	A5: Abweichender Studientyp
121	NCT00710346	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). 2008. Establishment of Fibroid Tissue Bank. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00710346	A5: Abweichender Studientyp
122	NCT01239641	Chongqing Medical University. 2010. High Intensity Focused Ultrasound Ablation Virus Myomectomy to	A3: Abweichende Vergleichstherapie

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Treat Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01239641	
123	NCT03103087	Myovant Sciences GmbH. 2017. LIBERTY 2: Efficacy & Safety Study of Relugolix in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03103087	A2: Abweichende Intervention
124	NCT06269809	Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven. 2023. Temporary Artery Clipping for Robotically-assisted Myomectomy, a Multicentric Randomized Controlled Trial. TACROM. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06269809	A3: Abweichende Vergleichstherapie
125	NCT01984632	CHA University. 2013. Barbed Suture in Single-port Laparoscopic Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01984632	A3: Abweichende Vergleichstherapie
126	NCT04856306	Medstar Health Research Institute. 2021. Myomectomy vs Uterine Artery Embolization vs GnRh Antagonist for AUB-L. Magical. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04856306	A5: Abweichender Studientyp
127	NCT04519593	Mother and Child Clinic Saint-Petersburg. 2020. ABSOLUTELY: A Temporary Uterine Blood Supply Occlusion for Laparoscopic Myomectomy in Patients With UTERine Leiomyoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04519593	A3: Abweichende Vergleichstherapie
128	NCT01369758	Hologic Inc.. 2010. MyoSure Hysteroscopic Tissue Removal System Registry Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01369758	A5: Abweichender Studientyp
129	NCT06058728	AbbVie. 2023. A Study to Evaluate Changes in Hair in Adult Participants Taking Oral Oriahnn Capsules With Heavy Menstrual Bleeding (HMB) Associated With Uterine Fibroids (UF). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06058728	A5: Abweichender Studientyp
130	NCT01971060	The Advanced Gynecologic Surgery Institute. 2013. a Study to Evaluate Adhesion Risk in Fertility Patients' Status Post Laparoscopic Myomectomy. Vlocmyo. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01971060	A5: Abweichender Studientyp
131	NCT04279626	National Taiwan University Hospital. 2015. Surgical Outcome of Two-port Laparoscopic Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04279626	A5: Abweichender Studientyp
132	NCT01542658	Far Eastern Memorial Hospital. 2012. Comparison of Robot-assisted Laparoscopic Myomectomy With Traditional Laparoscopic Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01542658	A5: Abweichender Studientyp
133	NCT05271981	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2022. Fertility After Uterine Artery Embolization. FERTI-EMBOL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05271981	A5: Abweichender Studientyp
134	NCT01592903	Igenomix. 2012. Somatic Stem Cells in Leiomyomas?. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01592903	A5: Abweichender Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
135	NCT01873378	Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia. 2013. GnRH Agonist Pretreatment in Hysteroscopic Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01873378	A3: Abweichende Vergleichstherapie
136	NCT06208891	Far Eastern Memorial Hospital. 2023. Clinical Outcomes of Robotic Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06208891	A5: Abweichender Studientyp
137	NCT00579475	Karolinska Institutet. 2004. The Effect of Mifepristone on Uterine Fibroids and Breast Tissue. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00579475	A2: Abweichende Intervention
138	NCT00785356	Repros Therapeutics Inc. 2008. Safety and Efficacy of Proellex in Pre-Menopausal Anemic Women With Symptomatic Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00785356	A2: Abweichende Intervention
139	NCT00702702	Repros Therapeutics Inc. 2008. Safety and Efficacy of Proellex in Pre-menopausal Anemic Women With Symptomatic Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00702702	A2: Abweichende Intervention
140	NCT03369600	Dr. Linda McLean. 2018. Characterisation of Uterine Fibroid Tissue Stiffness. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03369600	A5: Abweichender Studientyp
141	NCT02086435	University Magna Graecia. 2014. Intracorporeal Versus Extracorporeal Morcellation: Clinical Efficacy and Safety Outcomes. IEME. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02086435	A3: Abweichende Vergleichstherapie
142	NCT01514617	Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven. 2012. Diffusion -and Perfusion Weighted MRI for Response Prediction of Symptomatic Leiomyomas Following Uterine Artery Embolization. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01514617	A5: Abweichender Studientyp
143	NCT02236585	Imam Abdulrahman Bin Faisal University. 2015. Patient-Controlled Epidural Analgesia After Uterine Artery Embolization. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02236585	A3: Abweichende Vergleichstherapie
144	NCT01555073	Northwestern University. 2011. Preemptive Analgesia Following Uterine Artery Embolization. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01555073	A3: Abweichende Vergleichstherapie
145	NCT04756037	Sumitomo Pharma Switzerland GmbH. 2021. Study of the Safety and Contraceptive Efficacy of Relugolix Combination Therapy in Women With Uterine Fibroids or Endometriosis Who Are at Risk for Pregnancy. SERENE. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04756037	A5: Abweichender Studientyp
146	NCT06442605	First People's Hospital of Hangzhou. 2024. Clinical Research on the Application of Single-channel Uterine Fibroid Morcellation System in Laparoscopic Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06442605	A3: Abweichende Vergleichstherapie

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
147	NCT02954744	Queen Mary Hospital Hong Kong. 2012. High-intensity Focused Ultrasound in Treatment of Uterine Fibroid. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02954744	A5: Abweichender Studientyp
148	NCT00354471	University of Manitoba. 2009. Uterine Artery Embolization for Symptomatic Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00354471	A5: Abweichender Studientyp
149	NCT02056717	Severance Hospital. 2014. Use of Dexamethasone in Uterine Artery Embolization. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02056717	A3: Abweichende Vergleichstherapie
150	NCT03796130	Mansoura University. 2019. Does Myomectomy for Intramural Fibroid Improve ART Outcome?. MIFART. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03796130	A4: Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
151	NCT00100191	ZonMw: The Netherlands Organisation for Health Research and Development. 2002. Emmy Trial: Uterine Artery Embolization (UAE) Versus Hysterectomy for Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00100191	A3: Abweichende Vergleichstherapie
152	NCT06244251	West China Second University Hospital. 2023. Comparison Between Laparoscopic Single-site Surgery and Multi-port Laparoscopy in Treating Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06244251	A3: Abweichende Vergleichstherapie
153	NCT03317795	Shannon K. Laughlin-Tommaso. 2017. Treatment of Heavy Menstrual Bleeding in Women With Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03317795	A3: Abweichende Vergleichstherapie
154	NCT00979342	Hologic Inc.. 2009. Comparative Sedation Study of the MyoSure Hysteroscopic Tissue Removal System. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00979342	A3: Abweichende Vergleichstherapie
155	NCT01388907	Medtronic - MITG. 2006. Efficacy Assessment of PREVADH® in Adhesion Prevention in Gynaecologic Surgery. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01388907	A3: Abweichende Vergleichstherapie
156	NCT04672421	Shin Poong Pharmaceutical Co. Ltd.. 2011. The Efficacy and Safety of Medicurtain® in Patients With Total Laparoscopic Hysterectomy (Pivotal Study). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04672421	A3: Abweichende Vergleichstherapie
157	NCT06106633	Massachusetts General Hospital. 2023. Pain Reduction and Ovarian Perfusion Following Uterine Fibroid Embolization. PEDD-UFE. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06106633	A5: Abweichender Studientyp
158	NCT02270255	McGill University Health Centre/Research Institute of the McGill University Health Centre. 2015. Superior Hypogastric Nerve Block for Pain Control Post-uterine Fibroid Embolization. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02270255	A3: Abweichende Vergleichstherapie
159	NCT04272086	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2020. Utility of Liposomal Bupivacaine Transversus Abdominal Plane Block for Open Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04272086	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
160	NCT03904368	Cairo University. 2019. The Value of Myomectomy in Women With Intramural Myoma Before IVF.. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03904368	A3: Abweichende Vergleichstherapie
161	NCT01530802	Charite University Berlin Germany. 2007. Temporary Clipping of the Uterine Arteries During Laparoscopic Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01530802	A3: Abweichende Vergleichstherapie
162	NCT00910468	Ascher-Walsh. Charles M.D.. 2005. Robot-Assisted Laparoscopic Myomectomy Is an Improvement Over Laparotomy in Patients With a Limited Number of Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00910468	A5: Abweichender Studientyp
163	NCT03444987	Assiut University. 2018. The Role of Fibroblast Activation in Uterine Fibroid. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03444987	A5: Abweichender Studientyp
164	NCT01311869	Meharry Medical College. 2010. Green Tea Extract: a Non-Surgical Alternative for Treatment of Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01311869	A2: Abweichende Intervention
165	NCT00730886	InSightec. 2008. ExAblate Treatment of Uterine Fibroids for Fertility Enhancement. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00730886	A3: Abweichende Vergleichstherapie
166	NCT02879058	The Cleveland Clinic. 2016. Intraoperative Ultrasound in Laparoscopic or Robotic Myomectomy Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02879058	A3: Abweichende Vergleichstherapie
167	NCT02362009	Baptist Health South Florida. 2015. South Miami Hospital Fibroid Registry. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02362009	A5: Abweichender Studientyp
168	NCT04192643	Alkü Alanya Education and Research Hospital. 2020. INTERVENTION WITH TRANEXAMIC ACID TO REDUCE HAEMORRHAGE DURING LAPAROSCOPIC MYOMECTOMY. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04192643	A3: Abweichende Vergleichstherapie
169	NCT05932082	Peking Union Medical College Hospital. 2023. The Impact of Myomectomy on IVF Outcomes. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05932082	A4: Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
170	NCT02410018	IMBiotechnologies Ltd.. 2015. Safety and Effectiveness of OCL 503 in the Treatment of Women With Leiomyomata. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02410018	A5: Abweichender Studientyp
171	NCT02209545	Northwestern University. 2014. Misoprostol for Reduction of Blood Loss During Fibroid Surgery. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02209545	A3: Abweichende Vergleichstherapie
172	NCT01123603	The Cleveland Clinic. 2010. Lower Urinary Tract Infection (UTI) Evaluation in Women With Uterine Leiomyomata. LOTUS. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01123603	A5: Abweichender Studientyp
173	NCT04030273	Università degli Studi dell'Insubria. 2022. Prevalence of Intrauterine Adhesions After Abdominal	A5: Abweichender Studientyp

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04030273	
174	NCT05505331	Sohag University. 2022. Three-Dimensional Ultrasonography Versus Magnetic Resonance Imaging for Fibroid Mapping: A Cross Sectional Observational Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05505331	A5: Abweichender Studientyp
175	NCT03570879	Università degli Studi dell'Insubria. 2022. Laparoscopic Myomectomy With Morcellation or Transvaginal Extraction of Surgical Specimens. MYMOTE-1. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03570879	A5: Abweichender Studientyp
176	NCT01858454	CHA University. 2013. Hand-assisted Laparoscopic Surgery (HALS) for Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01858454	A3: Abweichende Vergleichstherapie
177	NCT01861015	CHA University. 2013. Vasopressin Versus Epinephrine in Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01861015	A3: Abweichende Vergleichstherapie
178	NCT05517590	Acibadem University. 2022. Intravenous Tranexamic Acid and Intramyometrial Desmopressin Effect on Blood Loss During Laparoscopic Myomectomy.. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05517590	A3: Abweichende Vergleichstherapie
179	NCT04482959	Mansoura University Hospital. 2020. Intraoperative Carbetocin to Decrease Blood Loss During Hysteroscopic Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04482959	A3: Abweichende Vergleichstherapie
180	NCT05930769	University Hospital Clermont-Ferrand. 2022. Retrospective Study on the Evaluation of the Impact of Augmented Reality Usage in Gynecological Laparoscopy on Patients Operated Between 2017 and 2021 (ImpactRA). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05930769	A5: Abweichender Studientyp
181	NCT03009812	Ain Shams University. 2017. Transverse vs Longitudinal Incision in Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03009812	A3: Abweichende Vergleichstherapie
182	NCT06067971	University Hospital Clermont-Ferrand. 2023. Evaluation of the Feasibility of Using Augmented Reality in Laparoscopic Surgery, by a Clinical Study During Gynecological Laparoscopic Surgical Procedures. (ENDORA2). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06067971	A5: Abweichender Studientyp
183	NCT00485355	The Cleveland Clinic. 2007. Study Comparing Conventional vs. Robotic-assisted Laparoscopic Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00485355	A3: Abweichende Vergleichstherapie
184	NCT04748978	University of Cagliari. 2020. OPPIuM Technique and Myolysis With Diode Laser Dwl. Myolysis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04748978	A5: Abweichender Studientyp
185	NCT01064128	Samsung Medical Center. 2010. Study of Different Pain Scores in Single-Port Access (SPA) Laparoscopic	A3: Abweichende Vergleichstherapie

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Hysterectomy Versus Conventional Laparoscopic Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01064128	
186	NCT05538689	University of Chicago. 2022. Surgical Myomectomy Followed by Oral Myfembree Versus Standard of Care Trial (SOUL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05538689	A1: Abweichende Patientenpopulation
187	NCT05108597	Pak Emirates Military Hospital. 2019. Effect of Rectal Misoprostol in Reducing Intra-operative Blood Loss During Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05108597	A3: Abweichende Vergleichstherapie
188	NCT00155870	National Taiwan University Hospital. 2005. Health-Related QoL Among Women Receiving Hysterectomy in NTUH. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00155870	A5: Abweichender Studientyp
189	NCT05979493	Joseph Findley MD. 2024. QL Block in Laparoscopic Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05979493	A3: Abweichende Vergleichstherapie
190	NCT04311073	Eastern Virginia Medical School. 2020. Prophylactic Tranexamic Acid During Minimally Invasive Myomectomies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04311073	A3: Abweichende Vergleichstherapie
191	NCT01441635	Abbott) AbbVie (prior sponsor. 2011. Safety and Efficacy of Elagolix in Pre-Menopausal Women With Heavy Uterine Bleeding and Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01441635	A2: Abweichende Intervention
192	NCT03211481	Unity Health Toronto. 2017. Design of an Intra-operative Blood Conservation Pathway at Open Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03211481	A5: Abweichender Studientyp
193	NCT04935333	Igenomix. 2021. Accuracy of the Preoperative Molecular Diagnosis of Uterine Tumors by Liquid Biopsy. MYOSARCII. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04935333	A5: Abweichender Studientyp
194	NCT03420248	Severance Hospital. 2018. Comparison of Pain of Two Different Methods in Uterine Artery Embolization. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03420248	A3: Abweichende Vergleichstherapie
195	NCT00891657	Integra LifeSciences Corporation. 2008. Post Market Study for an Adhesion Barrier Following Laparoscopic Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00891657	A3: Abweichende Vergleichstherapie
196	NCT01026805	Hologic Inc.. 2009. Clinical Evaluation of the Interlace Medical Hysteroscopic Morcellator. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01026805	A5: Abweichender Studientyp
197	NCT03509168	Makerere University. 2018. The Efficacy and Safety of Preoperative Misoprostol in Blood-loss Reduction During Myomectomy. MM. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03509168	A3: Abweichende Vergleichstherapie

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
198	NCT05986266	Egymedicalpedia. 2023. Evaluating Efficacy of Intravenous Carbetocin Versus Intramyometrial Injection of Adrenaline in Reducing Blood Loss. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05986266	A3: Abweichende Vergleichstherapie
199	NCT04068766	Kangbuk Samsung Hospital. 2019. Efficacy of Paracervical Block in Laparoscopic Myomectomy: a Randomized Controlled Trial (PALM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04068766	A3: Abweichende Vergleichstherapie
200	NCT06429163	Saint Petersburg State University Russia. 2024. Pre- incisional Wound INfiltration and Hypogastric PLEXus Block Using Ropivacaine in Laparoscopic Myomectomy. WINPLEX. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06429163	A3: Abweichende Vergleichstherapie
201	NCT06325501	Cairo University. 2024. Misoprostol Versus Oxytocin Infusion On Reducing Blood Loss During Abdominal Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06325501	A3: Abweichende Vergleichstherapie
202	NCT03450421	Actamax Surgical Materials LLC. 2018. Safety and Efficacy of Actamax™Adhesion Barrier in Women Undergoing Laparoscopic Abdominopelvic Surgery/Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03450421	A3: Abweichende Vergleichstherapie
203	NCT04996498	Ain Shams Maternity Hospital. 2021. Hemostatic Effect of Intrauterine Instillation of Oxytocin in Hysteroscopic Myomectomy. Oxytocin. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04996498	A3: Abweichende Vergleichstherapie
204	NCT04990076	Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven. 2020. Ultrasound Evaluation of the Myometrium Using the MUSA Terminology Comparison With Histology. MUSA1. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04990076	A5: Abweichender Studientyp
205	NCT02777203	Charles Miller. 2016. Power Morcellation Systems for Laparoscopic Hysterectomy and Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02777203	A5: Abweichender Studientyp
206	NCT01865929	Region Skane. 2010. Minimally Invasive Benign Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01865929	A3: Abweichende Vergleichstherapie
207	NCT01483417	Samsung Medical Center. 2011. Single Incision Laparoscopic Surgery (SILS) Versus Conventional Laparoscopic Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01483417	A3: Abweichende Vergleichstherapie
208	NCT03483142	ahmed nagy shaker ramadan. 2017. the Effect of Misoprostol on Intra-operative Blood Loss During Myomectomy Operation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03483142	A3: Abweichende Vergleichstherapie
209	NCT01992718	University of Michigan. 2013. What Are we Missing? Diagnosing Uterine Adenomyosis Using Ultrasound Elastography. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01992718	A5: Abweichender Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
210	NCT02061657	Ain Shams University. 2013. Impact of Misoprostol on Blood Loss In Myomectomy Operations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02061657	A3: Abweichende Vergleichstherapie
211	NCT00743080	University Magna Graecia. 2008. Randomized Controlled Trial (RCT) Comparing GYNAECARE MORCELLEX Versus ROTOCUT GI Tissue Morcellators. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00743080	A3: Abweichende Vergleichstherapie
212	NCT05518812	Northwestern University. 2022. Carboprost (Hemabate) for Fibroid Resection. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05518812	A5: Abweichender Studientyp
213	NCT03901404	Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital. 2019. Myomectomy Operation and Fundus Incision, Energy Modalities and Methods of Extraction. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03901404	A5: Abweichender Studientyp
214	NCT03815344	Antonios Likourezos. 2017. Combined Vaginal Misoprostol and Perivascular Vasopressin. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03815344	A3: Abweichende Vergleichstherapie
215	NCT02997787	Kayseri Education and Research Hospital. 2016. New Inflammation Markers for Distinguishing Uterine Adenomyosis and Leiomyoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02997787	A5: Abweichender Studientyp
216	NCT01581944	Mt. Hope Maternity Hospital. 2008. Gonadotropin-releasing Hormone Agonist Prior to Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01581944	A3: Abweichende Vergleichstherapie
217	NCT03270605	Mansoura University. 2015. Myomectomy During CS: A Retrospective Cohort Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03270605	A5: Abweichender Studientyp
218	NCT01347385	Sunnybrook Health Sciences Centre. 2012. Barbed Suture Versus Traditional Suture Material for Laparoscopic Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01347385	A3: Abweichende Vergleichstherapie
219	NCT02371811	Ain Shams Maternity Hospital. 2016. Use of v Care in Abdominal Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02371811	A3: Abweichende Vergleichstherapie
220	NCT01048931	Taiwan Taipei Veterans General Hospital. 2009. Single-port Access Laparoscopic-assisted Vaginal Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01048931	A3: Abweichende Vergleichstherapie
221	NCT04192812	Alkü Alanya Education and Research Hospital. 2020. PREOPERATIVE GONADOTROPINE-RELEASING HORMONE AGONIST THERAPY BEFORE SURGERY FOR UTER?N FIBROIDS. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04192812	A3: Abweichende Vergleichstherapie
222	NCT00755651	Royal Free Hampstead NHS Trust. 2003. Studies on the H Pipelle, a New Device for Endometrial Sampling at Hysteroscopy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00755651	A3: Abweichende Vergleichstherapie

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
223	NCT00827645	University of Texas Southwestern Medical Center. 2009. Uterine Artery Embolization and Pelvic Floor Symptoms. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00827645	A5: Abweichender Studientyp
224	NCT02086344	University Magna Graecia. 2014. Ovarian Reserve Modification After Lps Hysterectomy With Bilateral Salpingectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02086344	A3: Abweichende Vergleichstherapie
225	NCT03792009	Kangbuk Samsung Hospital. 2019. Paracervical Block in Laparoscopic Hysterectomy. PALAPA. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03792009	A1: Abweichende Patientenpopulation
226	NCT02166411	Cairo University. 2014. Laparoscopic Myomectomy Using Barbed or Conventional Sutures. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02166411	A3: Abweichende Vergleichstherapie
227	NCT01745432	Terumo Europe N.V.. 2012. Assessment of the Manageability and Safety of ADBLOCK Adhesion Barrier System in Laparoscopic Gynaecological Surgery. ADBEE. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01745432	A3: Abweichende Vergleichstherapie
228	NCT02703246	George Washington University. 2016. Tissue Removal During Hysterectomy: The Effect of Vaginal Versus Abdominal Morcellation on Surgical Outcomes. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02703246	A3: Abweichende Vergleichstherapie
229	NCT02192606	Brigham and Women's Hospital. 2013. Does 3D Laparoscopy Improve Vaginal Cuff Suture Time? 3DRCT. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02192606	A3: Abweichende Vergleichstherapie
230	NCT04434066	University of Texas Southwestern Medical Center. 2020. Outcomes on Abdominal Versus Vaginal Morcellation At Time of Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04434066	A3: Abweichende Vergleichstherapie
231	NCT01492179	Örebro University Sweden. 2011. Intravenous or Intra-abdominal Local Anesthetics for Postoperative Pain Management. PoPuLAR. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01492179	A3: Abweichende Vergleichstherapie
232	NCT02638688	Zagazig University. 2012. Measurement of Fibroid Volume and 2D, 3D US. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02638688	A5: Abweichender Studientyp
233	NCT03757975	Medical University of Lublin. 2018. Impact of Hysterectomy on Quality of Life and Urethral Length. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03757975	A5: Abweichender Studientyp
234	NCT02620748	George Washington University. 2015. Use of Intravenous Tranexamic Acid During Myomectomy. TA. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02620748	A3: Abweichende Vergleichstherapie
235	NCT02934789	All For Women Healthcare Illinois. 2014. Effectiveness of Truclear on Patient Quality of Life. HSCMyomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02934789	A3: Abweichende Vergleichstherapie

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
236	NCT06114758	Ankara Etlik City Hospital. 2023. Comparison Effectiveness of Rectal Misoprostol & Intravenous Tranexamic Acid Reducing Hemorrhage in Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06114758	A5: Abweichender Studientyp
237	NCT01806012	University Hospital Tuebingen. 2010. Use of the Enseal Instrument for Laparoscopic Supracervical Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01806012	A3: Abweichende Vergleichstherapie
238	NCT04209036	Catholic University of the Sacred Heart. 2019. Can 3D Laparoscopy Improve Surgical Performances in Surgeons in Training?. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04209036	A5: Abweichender Studientyp
239	NCT04295109	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2020. Comparison of the Effects of Fentanyl, Oxycodone, Butorphanol on Gastrointestinal Function. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04295109	A3: Abweichende Vergleichstherapie
240	NCT04637022	Catholic University of the Sacred Heart. 2021. 4K Versus 3D Laparoscopic Colporrhaphy by Surgeons in Training: a Prospective Randomized Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04637022	A5: Abweichender Studientyp
241	NCT03169478	Fu Xing Hospital. Capital Medical University. 2017. Intrauterine Balloon Dilatation Therapy in the Prevention of Adhesion Formation After Hysteroscopic Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03169478	A3: Abweichende Vergleichstherapie
242	NCT04191603	Alkü Alanya Education and Research Hospital. 2020. TWO DIFFERENT ELECTROSURGERY DEVICES AS MONOPOLAR HOOC AND PLASMAKINETIC BIPOLAR SPATULA EFFECTIVENESS DURING COLPOTOMY. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04191603	A3: Abweichende Vergleichstherapie
243	NCT05955651	The University of Texas Medical Branch Galveston. 2023. Prospective Analysis to Detect Myometrial Cells in Peritoneal Washing in Patients Undergoing Minimally Invasive Hysterectomy Using Containment Bag at University of Texas Medical Branch. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05955651	A5: Abweichender Studientyp
244	NCT01581905	Milton S. Hershey Medical Center. 2012. Study of Conventional Laparoscopic Hysterectomy Versus Robot-Assisted Laparoscopic Hysterectomy at a Teaching Institution. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01581905	A3: Abweichende Vergleichstherapie
245	NCT01793584	University of Texas Southwestern Medical Center. 2013. Surgical Success After Laparoscopic vs Abdominal Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01793584	A3: Abweichende Vergleichstherapie
246	NCT00005095	Northwestern University. 2000. Specimen and Data Study for Ovarian Cancer Early Detection and	A1: Abweichende Patientenpopulation

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Prevention. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00005095	
247	NCT04172272	General Hospital Pula. 2019. The Influence of TAP Block in the Control of Postoperative Pain After Laparotomy for Gynecological Procedures. TAP. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04172272	A3: Abweichende Vergleichstherapie
248	NCT03143114	Mansoura University. 2017. Effect of Myomectomy for Intramural Myoma on Fertility Outcomes in Infertile Women. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03143114	A3: Abweichende Vergleichstherapie
249	NCT03122782	Ain Shams University. 2017. Hemostatic Effect of Intrauterine Instillation Of Tranexamic Acid In Hysteroscopic Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03122782	A3: Abweichende Vergleichstherapie
250	NCT01628432	University Hospital Tours. 2012. Effect of Salpingectomy During Conservative Hysterectomy. SALPINGOVA. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01628432	A3: Abweichende Vergleichstherapie
EU Clinical Trials Register (EU-CTR)			
251	2014-004221-41	Bayer HealthCare AG. 2014. A randomized, parallel-group, double-blind placebo-controlled and open label active-controlled, multi-center study to assess the efficacy and safety of vilaprisan in patients with uterine fibroids. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004221-41	A1: Abweichende Patientenpopulation
252	2010-019810-26	King's College Hospital Foundtion NHS Trust. 2011. A randomised controlled trial to investigate the effects of the use of pre-operative GnRH analogue and intra-operative mechanical tourniquet for myomectomy on surgical blood loss, future fertility and quality of life. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019810-26	A3: Abweichende Vergleichstherapie
253	2017-005120-16	Amsterdam UMC Location VUmc. 2018. Ulipristal versus standard surgical treatment in symptomatic uterine fibroids. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005120-16	A3: Abweichende Vergleichstherapie
254	2008-001804-22	PregLem S.A.. 2008. A Phase III, randomized, parallel group, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to assess the efficacy and safety of PGL4001 (ulipristal) versus placebo for pre-operative treatment of symptomatic uterine myomas. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001804-22	A7: Kürzere Studiendauer
255	2014-004425-41	Euroscreen S.A. 2015. A Phase IIa, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of ESN364 Administered for 12 Weeks to Evaluate Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in Women Presenting With Uterine Fibroids. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004425-41	A2: Abweichende Intervention

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
256	2012-001465-33	PregLem S.A.. 2012. A Phase III, multicentre, extension study investigating the efficacy and safety of repeated intermittent 3-month courses of open-label administration of ulipristal acetate, in subjects with symptomatic uterine myomas and heavy uterine bleeding. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001465-33	A3: Abweichende Vergleichstherapie
257	2008-001805-40	PregLem S.A.. 2008. A Phase III, randomised, parallel group, double-blind, double-dummy, active comparator -controlled, multi-center study to assess the efficacy and safety of PGL4001 (ulipristal) versus GnRH-agonist (leuprorelin 3.75mg) for pre-operative treatment of symptomatic uterine myomas. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001805-40	A3 Abweichende Vergleichstherapie
258	2016-002855-48	Bayer AG. 2017. A randomized, parallel-group, multicenter study to assess the efficacy and safety of vilaprisan in subjects with uterine fibroids. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002855-48	A2: Abweichende Intervention
259	2014-002832-15	VU university medical center. 2014. Ulipristal versus Gonadotropin-releasing hormone agonists prior to laparoscopic myomectomy: a double blind randomized controlled trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002832-15	A3: Abweichende Vergleichstherapie
260	2010-019497-32	PregLem S.A.. 2010. A Phase III, multicentre, clinical study investigating the efficacy and safety of three successive periods of 3-month open-label PGL4001 treatment, each followed by ten days of double-blind treatment with progestin or placebo and a drug-free period until return of menses, in subjects with myomas and heavy uterine bleeding. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019497-32	A3: Abweichende Vergleichstherapie
261	2017-003310-74	Myovant Sciences GmbH. 2018. LIBERTY EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Long-Term Efficacy and Safety Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003310-74	A3: Abweichende Vergleichstherapie
262	2010-018999-25	PregLem S.A.. 2010. Estudio multicéntrico de fase III para investigar la eficacia y la seguridad del tratamiento abierto de 3 meses con PGL4001, seguido de un periodo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018999-25	A3: Abweichende Vergleichstherapie
263	2018-001368-43	Myovant Sciences GmbH. 2019. An International Phase 3 Double-Blind, Placebo-controlled,	A2: Abweichende Intervention

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Randomized Withdrawal Study of Relugolix Co-administered with Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001368-43	
264	2016-005113-50	Myovant Sciences GmbH. 2017. LIBERTY 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005113-50	A2: Abweichende Intervention
265	2016-003727-27	Myovant Sciences GmbH c/o Vischer AG. 2017. LIBERTY 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003727-27	A2: Abweichende Intervention
266	2014-003408-65	University of Edinburgh. 2016. Ulipristal acetate versus conventional management of heavy menstrual bleeding (HMB; including uterine fibroids): a randomised controlled trial and exploration of mechanism of action (UCON trial). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003408-65	A3: Abweichende Vergleichstherapie
267	2012-000036-26	PregLem S.A.. 2012. A Phase III, multicentre, randomized, double-blind clinical study, investigating the efficacy and safety of repeated 12-week courses of daily 5mg or 10mg doses of PGL4001 for the long-term management of symptomatic uterine fibroids. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000036-26	A3: Abweichende Vergleichstherapie
268	2014-000964-16	IVI Valencia. 2015. Uterine fibroids: Impact of ulipristal acetate 10 mg on ART results. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000964-16	A2: Abweichende Intervention
269	2006-004998-95	Grünenthal GmbH. 2007. A randomized, double-blind, parallel-arm, placebo- and comparator-controlled trial of the efficacy and safety of multiple doses of immediate-release (IR) CG5503 for postoperative pain following abdominal hysterectomy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004998-95	A2: Abweichende Intervention
International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)			

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
270	NCT06474065	Centro di Ricerca Clinica Salentino. 2024. PREGNANCY OUTCOMES FOLLOWING HYSTEROSCOPIC, LAPAROSCOPIC AND LAPAROTOMIC MYOMECTOMY. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06474065	A5: Abweichender Studientyp
271	ChiCTR2400085851	School of Medicine Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Westlake University. 2024. Clinical research on the application of single-channel uterine fibroid morcellation system in laparoscopic myomectomy. https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=231121	A3: Abweichende Vergleichstherapie
272	CTRI/2024/06/068615	Sun Pharmaceutical Industries Limited (SPIL). 2024. A Prospective, Randomized, Multi-Center, Parallel-Group, Assessor-Blind, Active-Controlled, Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Fixed Dose Combination of Relugolix, Estradiol, and Norethindrone Acetate in Comparison to Leuprolide in Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids - REEMEMBER. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=105876	A6 Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
273	NCT06442605	First People's Hospital of Hangzhou. 2024. Clinical Research on the Application of Single-channel Uterine Fibroid Morcellation System in Laparoscopic Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06442605	A3: Abweichende Vergleichstherapie
274	ChiCTR2400084261	Jiaying Maternal and Child Health Hospital. 2024. Dose-response relationship of oxytocin in reducing blood loss during laparoscopic myomectomy. https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=230385	A3: Abweichende Vergleichstherapie
275	CTRI/2024/01/061949	Institute of Post Graduate Medical Education and Research and SSKM Hospital Kolkata. 2024. Effect of Oxytocin and Carbetocin infusion on blood loss during abdominal myomectomy– a comparative study - NIL. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=98583	A6 Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
276	CTRI/2023/11/060283	Department of Obstetrics and gynaecology. 2023. Comparative Efficacy of Ormeloxifene and Progestogens in the Management of Abnormal Uterine Bleeding - nil. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=95630	A6 Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
277	NCT06153667	Merit Medical Systems Inc.. 2023. Prospective, Multi-Center Study Using Bearing nsPVA Embolization Particles for the Treatment of uTERine fibRoids With Uterine Artery Embolization. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06153667	A5: Abweichender Studientyp
278	JPRN-jRCT2072230083	Aihara Fumiaki. 2023. Safety confirmation study with dMD-003 - Study to evaluate the safety of dMD-003 in patients scheduled to undergo uterine myomectomy -. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2072230083	A5: Abweichender Studientyp

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
279	ChiCTR2300075260	Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. 2023. A randomized controlled, open clinical study comparing the safety and efficacy of transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery (VNOTES) and single-port transumbilical total laparoscopic hysterectomy. https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=203640	A3: Abweichende Vergleichstherapie
280	NCT06009562	University of Palermo. 2023. Management of Symptomatic Uterine Fibroids in Pregnancy by Laparotomic Myomectomy: a Prospective Cohort Study. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06009562	A5: Abweichender Studientyp
281	IRCT20230519058228N2	Esfahan University of Medical Sciences. 2023. Investigating the effect of temporary and permanent uterine artery ligation(UAL) on ovarian reserve in laparoscopic myomectomy patients.. http://en.irct.ir/trial/71196	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
282	NCT05986266	Egymedicalpedia. 2023. Evaluating Efficacy of Intravenous Carbetocin Versus Intramyometrial Injection of Adrenaline in Reducing Blood Loss During Abdominal Myomectomy: A Randomized Controlled Trial. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05986266	A3: Abweichende Vergleichstherapie
283	JPRN-jRCTs051230078	Kawahara Naoki. 2023. The clinical trial of alternative Relugolix administration for uterine myoma prior to surgical treatment: a study protocol for Non-Adverse Relugolix Administration study - NARA study. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051230078	A2: Abweichende Intervention
284	NCT05994560	Fundacion para la Investigacion Biomedica del Hospital Universitario Ramon y Cajal. 2023. Valor de la oclusión Temporal de Las Arterias Uterinas en la miomectomía Por Laparoscopia. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05994560	A3: Abweichende Vergleichstherapie
285	ChiCTR2300072942	The Second Hospital of Shandong. 2023. Effect of myomectomy on pregnancy outcome of frozen embryo transfer cycle in infertile patients with FIGO 4-6 uterine fibroids: a multicenter randomized controlled clinical study. https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=199354	A4: Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
286	IRCT20230316057738N1	Kerman University of Medical Sciences. 2023. Investigating the effect of intrauterine tranexamic acid on bleeding and the outcome of it in hysteroscopic myomectomy. http://en.irct.ir/trial/69579	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
287	ChiCTR2300071500	The first affiliated hospital of the University of south china. 2023. Study on the relationship between multi-ultrasound and HIFU ablation of uterine fibroid. https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=197061	A3: Abweichende Vergleichstherapie
288	NCT05862272	Sumitomo Pharma Switzerland GmbH. 2023. A Phase 3B, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate Bone Mineral Density With Long-Term Use of Relugolix Combination Tablet in Premenopausal Women With	A5: Abweichender Studientyp

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids or Moderate to Severe Pain Associated With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05862272	
289	JPRN-jRCTs031220707	Izumi Gentaro. 2023. Single arm study of the therapeutic efficacy and side effects of a half dose (every other day) of 40 mg of Relugolix in endometriosis or uterine fibroids. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031220707	A5: Abweichender Studientyp
290	ISRCTN13841888	Institute of Reproductive Medicine Almaty. 2023. Comparison of reproductive and other outcomes in laparoscopic myomectomy with temporary cross-clamping of uterine arteries for submucosal large leiomyoma nodules with other surgical techniques. https://www.isrctn.com/ISRCTN13841888	A3: Abweichende Vergleichstherapie
291	ChiCTR2200067096	Nanchong Central Hospital. 2022. The physical and mental outcomes between hysterectomy and uterus-sparing treatment for benign uterine diseases: a prospective cohort study. https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=178055	A5: Abweichender Studientyp
292	IRCT20220930056059N1	Vice chancellor for Research Tabriz University of Medical Sciences. 2022. Comparison of misoprostol and hypotensive anesthesia on blood loss during myomectomy. http://en.irct.ir/trial/66249	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
293	ACTRN12622001301752	The Alfred Hospital. 2022. A Prospective study of the Safety and Effectiveness of Uterine Artery Embolization for the treatment of Endometriosis (UAE-E) – a Pilot Study. https://anzctr.org.au/ACTRN12622001301752.aspx	A1: Abweichende Patientenpopulation
294	NCT05538689	University of Chicago. 2022. Surgical Myomectomy Followed by Oral Myfembree Versus Standard of Care Trial.. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05538689	A3: Abweichende Vergleichstherapie
295	NCT05517590	Acibadem University. 2022. Effect of Intravenous Tranexamic Acid Plus Intramyometrial Desmopressin on Blood Loss During Laparoscopic Myomectomy: Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05517590	A3: Abweichende Vergleichstherapie
296	IRCT20220126053835N1	Esfahan University of Medical Sciences. 2022. The evaluation of intraarterial lidocaine injection during uterine artery embolization on the reduction of post-embolization pain. http://en.irct.ir/trial/61607	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
297	ChiCTR2200060698	Zhejiang Provincial People's Hospital. 2022. Preoperative GnRH agonist Alleviate Acute Postoperative Pain after Total Laparoscopic Hysterectomy for Adenomyosis. https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=170563	A5: Abweichender Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
298	IRCT20220101053581N1	Gorgan University of Medical Sciences. 2022. Determination of the effect of vaginal misoprostol on post myomectomy bleeding: A double-blind randomized clinical trial. http://en.irct.ir/trial/61240	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
299	IRCT20211103052950N3	Vice chancellor for Research Tabriz University Of Medical Sciences. 2022. Uterine myometrial thickness at the site of myomectomy scar after laparoscopic myomectomy compared to conventional open myomectomy. http://en.irct.ir/trial/62727	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
300	JPRN-jRCTs031210564	Kitade Mari. 2022. A Multicenter, Randomized, Parallel-Group, Controlled Trial of the Utility of Preoperative Administration of Relugolix in Laparoscopic myomectomy - MyLacRstudy. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031210564	A2: Abweichende Intervention
301	CTRI/2021/12/038898	Government medical collegeBhavnagar. 2021. Comparison of Ropivacaine (0.75%) and Bupivacaine (0.5%) in bilateral transversus abdominis plane block for post-operative analgesia in Elective Abdominal Hysterectomy under Sub-arachnoid block. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=57907	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
302	JPRN-jRCT2072210100	Sagawa Kenji. 2021. An Open-label Study of SI-449 Resorbable Adhesion Barrier System in Patients Undergoing Laparoscopic Uterine Myomectomy. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2072210100	A5: Abweichender Studientyp
303	NCT05108597	Pak Emirates Military Hospital. 2021. Effect of Rectal Misoprostol in Reducing Intra-operative Blood Loss During Myomectomy A Randomized Control Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05108597	A3: Abweichende Vergleichstherapie
304	CTRI/2021/10/037459	AIIMS Jodhpur. 2021. Paracervical block for immediate post operative pain prevention after total laparoscopic hysterectomy: A Placebo controlled Randomized trial - PCB-TLH. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=58091	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
305	NCT05086770	Next Biomedical Co. Ltd.. 2021. Comparison of Pain After Uterine Artery Embolization Using Gelatin Microsphere or Tris-acryl Gelatin Microsphere in Patients With Symptomatic Fibroids: A Prospective, Randomized Study. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05086770	A3: Abweichende Vergleichstherapie
306	ChiCTR2100051320	Changning Maternity and Infant Health Hospital. 2021. Study of the half effective dose of nicardipine for the prevention of posterior pituitary hormone-induced cardiovascular adverse effects in patients undergoing laparoscopic myomectomy. https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=130448	A5: Abweichender Studientyp
307	ChiCTR2100051098	Women's Hospital School of Medicine Zhejiang University. 2021. Study on the timing of early catheter removal in patients with laparoscopic total	A3: Abweichende Vergleichstherapie

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		hysterectomy. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=121733	
308	CTRI/2021/08/035563	GOVERNMENT MEDICAL COLLEGE BHAVNAGAR. 2021. Comparison of Gabapentin and placebo as pre-emptive analgesic agent for post-operative analgesia in patients undergoing elective abdominal hysterectomy under spinal anaesthesia: prospective single blind randomised controlled trial". http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=57056	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
309	ChiCTR2100048842	Chinese PLA General Hospital. 2021. A clinical comparative study of different methods for treatment in uterus fibroids with super selective uterine artery embolization. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=130430	A3: Abweichende Vergleichstherapie
310	NCT04996498	Ain Shams Maternity Hospital. 2021. Hemostatic Effect of Intrauterine Instillation of Oxytocin in Hysteroscopic Myomectomy: A Randomized Double Blinded Control Trial. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04996498	A3: Abweichende Vergleichstherapie
311	ACTRN12621000808842	Royal Women's Hospital Human Research and Ethics Committee. 2021. Investigating the Effect of Pre-Operative Misoprostol on Intraoperative Bleeding in Myomectomy Surgery - A Pilot Study. https://anzctr.org.au/ACTRN12621000808842.aspx	A3: Abweichende Vergleichstherapie
312	NCT04960293	Yonsei University. 2021. Comparison of Pain After Uterine Artery Embolization Using Spherical Gelfoam or Tris-acryl Gelatin Microsphere in Patients With Symptomatic Fibroids: A Prospective, Randomized Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04960293	A3: Abweichende Vergleichstherapie
313	NCT04874246	Seoul National University Hospital. 2021. Diluted VAsopressin During Robot-assisted Laparoscopic myomEctomy for dimiNishing Blood Loss According To the Dilution Concentration of Normal saline: a Randomized Controlled Pilot Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04874246	A3: Abweichende Vergleichstherapie
314	ChiCTR2100045173	Department of Anesthesiology the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University. 2021. The effect of transcutaneous electrical acupoint stimulation on the rapid recovery of patients undergoing laparoscopic myomectomy. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=124471	A3: Abweichende Vergleichstherapie
315	NCT04832906	Ain Shams Maternity Hospital. 2021. Ulipristal Acetate Therapy Versus Uterine Artery Embolization in Management of Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04832906	A3: Abweichende Vergleichstherapie
316	IRCT20110530006640N8	Tehran University of Medical Sciences. 2021. The Effect of Intrauterine Instillation of Tranexamic Acid on Postoperative Hemoglobin in Hysteroscopic Myomectomy. http://en.irct.ir/trial/53490	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
317	NCT04756037	Sumitomo Pharma Switzerland GmbH. 2021. A Phase 3, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Contraceptive Efficacy of Relugolix Combination Therapy in Women With Uterine Fibroids or Endometriosis Who Are 18 to 50 Years of Age and at Risk for Pregnancy. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04756037	A5: Abweichender Studientyp
318	IRCT20200825048515N19	Esfahan University of Medical Sciences. 2021. Evaluation of the efficacy and complications of uterine artery embolization with laparotomy myomectomy in the treatment of uterine fibroids. http://en.irct.ir/trial/52891	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
319	NCT04655144	University of Miami. 2020. Intra-Arterial Dexamethasone for the Alleviation of Pain and Postembolization Syndrome Following Uterine Artery Embolization. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04655144	A3: Abweichende Vergleichstherapie
320	NCT04672421	Shin Poong Pharmaceutical Co. Ltd.. 2020. A Comparative, Evaluator Blinded, Randomized, Multi-center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MedicurtaIn® in Patients With Total Laparoscopic Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04672421	A3: Abweichende Vergleichstherapie
321	IRCT20201028049169N1	Tehran University of Medical Sciences. 2020. Comparison of the effect of Evening primrose oil with vaginal misoprostol in softening of the cervix in patients candidate for myomectomy hysteroscopy in Yas Hospital 2020-2022: a Randomized Clinical Trial. http://en.irct.ir/trial/51973	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
322	NL-OMON25568	Isala Hospital Zwolle. 2020. MYCHOICE: The MYoma treatment Comparison study: High intensity image guided focused ultrasound versus standard (minimally) Invasive fibroid care - a (Cost) Effectiveness analysis. https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/25568	A4: Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
323	ChiCTR2000037480	Chengdu Women's and Children's Central Hospital. School of Medicine. University of Electronic Science and Technology of China. 2020. Clinical analysis of laparoscopic myomectomy by means of 3 different ways. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=59625	A3: Abweichende Vergleichstherapie
324	NCT04519593	Mother and Child Clinic Saint-Petersburg. 2020. ABSOLUTELY: A Multicenter Randomized Controlled Trial of Temporary Uterine Blood Supply Occlusion for Laparoscopic Myomectomy in Patients With UTERine Leiomyoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04519593	A3: Abweichende Vergleichstherapie
325	NCT04426760	Oslo University Hospital. 2020. Mechanisms of Reduced Fertility in Women With Uterine Leiomyomas. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04426760	A5: Abweichender Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
326	NCT04400942	Ospedale Policlinico San Martino. 2020. A Retrospective Study for Developing a Nomogram for Predicting Change of Complete Myoma Resection During Hysteroscopic Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04400942	A5: Abweichender Studientyp
327	JPRN-UMIN000040158	Osaka Medical and Pharmaceutical University. 2020. Clinical evaluation of the efficacy and safety of robot-assisted hysterectomy using da Vinci Xi surgical system for uterine myoma and adenomyosis - Clinical evaluation of the efficacy and safety of robot-assisted hysterectomy for uterine myoma and adenomyosis. https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000045779	A5: Abweichender Studientyp
328	CTRI/2020/03/024325	sangam jha. 2020. evaluation of efficacy and safety of Ulipristal actate in the management of symptomatic uterine fibroids. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=42179	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
329	NCT04279626	National Taiwan University Hospital. 2020. The Surgical Outcome of Two-port Laparoscopic Myomectomy Using Conventional Laparoscopic Instruments and Glove-port Technique. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04279626	A5: Abweichender Studientyp
330	NCT04282863	Taipei Medical University Shuang Ho Hospital. 2020. Comparison Between Robotic (RM) and Laparoscopic Myomectomy (LM): a Multicenter Randomized Trial (RoLM Trial). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04282863	A3: Abweichende Vergleichstherapie
331	NCT04214457	Igenomix. 2019. Prospective, National and Multicenter Biomedical Study of Cohorts, Aimed at Patients With Surgical Indication of Hysterectomy, Laparoscopic or Laparotomic Myomectomy Due to Diagnosis of Myometrial Tumors (Leiomyoma / Leiomyosarcoma). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04214457	A5: Abweichender Studientyp
332	NL-OMON24224	Máxima Medical Center. 2019. Is the removal of intrauterine leiomyomas through transvaginal ultrasound-guided radiofrequency ablation a clinical- and cost-effective alternative for laparoscopic hysterectomy and tomic myomectomy?. https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/24224	A5: Abweichender Studientyp
333	NCT04209036	Catholic University of the Sacred Heart. 2019. 2D Versus 3D Total Laparoscopic Hysterectomy by Surgeons in Training: a Prospective Randomized Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04209036	A5: Abweichender Studientyp
334	NCT04192812	Alkü Alanya Education and Research Hospital. 2019. THE EFFICACY OF PREOPERATIVE USAGE OF GONADOTROPINE-RELEASING HORMONE AGONIST IN PATIENTS UNDERGOING TOTAL LAPAROSCOPIC HYSTERECTOMY DUE TO UTERIN FIBROIDS. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04192812	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
335	NCT04191603	Alkü Alanya Education and Research Hospital. 2019. THE EFFECTIVENESS OF MONOPOLAR HOOC VERSUS PLASMAKINETIC BIPOLAR SPATULA USAGE DURING COLPOTOMY PROCESS IN PATIENTS UNDERGOING TOTAL LAPAROSCOPIC HYSTERECTOMY. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04191603	A3: Abweichende Vergleichstherapie
336	NCT04192643	Alkü Alanya Education and Research Hospital. 2019. THE IMPACT OF TRANEXAMIC ACID USAGE DURING LAPAROSCOPIC MYOMECTOMY. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04192643	A3: Abweichende Vergleichstherapie
337	NCT04132349	My Duc Hospital. 2019. The Effectiveness and Safety of Ulipristal Acetate in Women With Symptomatic Uterine Fibroid. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04132349	A3: Abweichende Vergleichstherapie
338	NCT04126824	University of California Los Angeles. 2019. Prospective Randomized Controlled Clinical Trial: Superior Hypogastric Nerve Block for Pain Control After Uterine Artery Embolization: Effect of Addition of Steroids on Duration of Analgesia. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04126824	A3: Abweichende Vergleichstherapie
339	NCT04068766	Kangbuk Samsung Hospital. 2019. Efficacy of Paracervical Block in Laparoscopic Myomectomy: a Randomized Controlled Trial (PALM). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04068766	A3: Abweichende Vergleichstherapie
340	ChiCTR1900024728	The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University. 2019. Analysis of hidden blood loss and its influential factors in myomectomy. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=39320	A4: Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
341	NCT04028986	Universitair Ziekenhuis Brussel. 2019. Efficacy of Ulipristalacetate in Comparison to Surgery Before IVF/ICSI-treatment in Women With Intramural Fibroids: Effect on Reproductive Outcome.. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04028986	A5: Abweichender Studientyp
342	NCT04004884	Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. 2019. Liver Safety Assessment During Ulipristal Acetate Treatment for Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04004884	A5: Abweichender Studientyp
343	NCT03972917	University of Campania "Luigi Vanvitelli". 2019. Long-term Observation of Symptomatic Women With Uterine Fibroids Who Have Been Treated With Ulipristal Acetate: Findings on Symptomatology, Morphological Structure, Endometrial Patterns. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03972917	A5: Abweichender Studientyp
344	NCT03948789	Krankenhaus Nordwest. 2019. Multicenter, Randomized Phase III Study of MR-Guided Focused Ultrasound Surgery for the Treatment of Uterine Fibroids (MRgFUS TUF) Compared to Myomectomy in Symptomatic Medication and Not Sufficiently Treatable Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03948789	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
345	NCT03930069	Zagazig University. 2019. Efficacy of Transcervical Vasopressin Injection Versus Vaginal Misoprostol During Hysteroscopic Myomectomy in Reducing Operative Blood Loss and Operation Time: A Randomized Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03930069	A3: Abweichende Vergleichstherapie
346	JPRN-jRCTs052180221	Kitawaki Jo. 2019. Investigation of the efficacy of Vagi-pipe C type in total laparoscopic hysterectomy - New vaginal pipe trial. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs052180221	A3: Abweichende Vergleichstherapie
347	CTRI/2019/02/017622	Katurba Medical college Manipal. 2019. Correlation of Endometrial Curettage Histopathology and Serum Lactate Dehydrogenase Levels with final specimen in women with Fibroids undergoing Hysterectomy. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=29769	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
348	ISRCTN16108738	University of Colombo. 2019. Randomized, single blind, clinical trial to compare the efficacy of selected two Ayurveda herbal regimens on the treatment of uterine fibroids. https://www.isrctn.com/ISRCTN16108738	A2: Abweichende Intervention
349	NCT03792009	Kangbuk Samsung Hospital. 2018. A Randomized, Multi-center, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Paracervical Block Before Total Laparoscopic Hysterectomy for Postoperative Pain Control (PALAPA):. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03792009	A3: Abweichende Vergleichstherapie
350	ChiCTR1800019916	Tongde Hospital of Zhejiang Province. 2018. Application of Self-made Endobag in Laparoscopic Myomectomy. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=33326	A5: Abweichender Studientyp
351	EUCTR2018-001368-43-HU	Myovant Sciences GmbH. 2018. An International Phase 3 Double-Blind, Placebo-controlled, Randomized Withdrawal Study of Relugolix Co-administered with Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001368-43	A2: Abweichende Intervention
352	EUCTR2018-001368-43-CZ	Myovant Sciences GmbH. 2018. An International Phase 3 Double-Blind, Placebo-controlled, Randomized Withdrawal Study of Relugolix Co-administered with Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids - Liberty RWS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001368-43	A2: Abweichende Intervention
353	NCT03751124	Myovant Sciences GmbH. 2018. An International Phase 3 Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Withdrawal Study of Relugolix With Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With	A2: Abweichende Intervention

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03751124	
354	NCT03744507	Myovant Sciences GmbH. 2018. A Prospective Observational Study of Bone Mineral Density in Women With Uterine Fibroids or Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03744507	A5: Abweichender Studientyp
355	IRCT20110530006640N5	Tehran University of Medical Sciences. 2018. Comparison of the features of the uterine scar after Laparoscopy vs laparoscopy-assisted myomectomy, using color Doppler ultrasound imaging. http://en.irct.ir/trial/32489	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
356	EUCTR2017-005120-16-NL	Amsterdam UMC Location VUmc. 2018. Ulipristal versus standard surgical treatment in symptomatic uterine fibroids - MYOMEX-2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005120-16	A3: Abweichende Vergleichstherapie
357	CTRI/2018/07/014984	Jagsonpal Pharmaceuticals Ltd. 2018. Comparison of the efficacy of 2.5 mg versus 5 mg Ulipristal Acetate in the treatment of symptomatic uterine fibroids.. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=18751	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
358	ChiCTR1800017213	Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University. 2018. The effect of intravenous high dose Vitamin C on postoperative pain and early rehabilitation after laparoscopic hysterectomy: a randomized controlled trial. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=29240	A3: Abweichende Vergleichstherapie
359	ChiCTR1800017080	Women's Hospital School Of Medicine Zhejiang University. 2018. The hemostatic efficacy and hemodynamic effect with different bolus dose of pituitrin in laparoscopic myomectomy.. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=29036	A3: Abweichende Vergleichstherapie
360	NCT03535610	Scitech Produtos Medicos Ltda. 2018. Uterine Artery Embolization With Microspheres in Patients With Leiomyoma.. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03535610	A5: Abweichender Studientyp
361	NCT03815344	Antonios Likourezos. 2018. A Randomized Control Trial of Combined Vaginal Misoprostol and Perivascular Vasopressin During Robotic Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03815344	A3: Abweichende Vergleichstherapie
362	ISRCTN13560263	Clinical Trials and Research Governance Team University of Oxford. 2018. FENOX – A study into the biology of uterine fibroids and endometriosis in women of reproductive age who suffer from these conditions compared to women who do not have these conditions. https://www.isrctn.com/ISRCTN13560263	A5: Abweichender Studientyp
363	NCT03509168	Makerere University. 2018. Efficacy and Safety of Pre-operative Vaginal Misoprostol in Reduction of Intraoperative Blood Loss During Myomectomy.	A3: Abweichende Vergleichstherapie

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Amulticentre Single Blind Randomized Trial.. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03509168	
364	JPRN-UMIN000031530	Teikyo University. 2018. A clinical study for robotic-assisted hysterectomy with da Vinci Surgical System - A clinical study for robotic-assisted hysterectomy with da Vinci Surgical System. https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000035842	A5: Abweichender Studientyp
365	IRCT20170925036388N2	Iran University of Medical Sciences. 2018. Evaluating the effect of uterine artery embolization on fertility. http://en.irct.ir/trial/29145	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
366	NCT03450421	Actamax Surgical Materials LLC. 2018. A Randomized, Controlled, Multi-Center Study to Assess the Safety and Efficacy of Actamax™ Adhesion Barrier in Women Undergoing Laparoscopic Abdominopelvic Surgery With a Myomectomy Followed by Second Look Laparoscopy (SLL). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03450421	A3: Abweichende Vergleichstherapie
367	IRCT20150817023666N10	Iran University of Medical Sciences. 2018. Mechanical effect of uterine artery ligation on ovarian reserve during myomectomy laparotomy. http://en.irct.ir/trial/29093	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
368	NCT03427671	IMBiotechnologies Ltd.. 2018. An Open Label, Single Center Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of OCL 500 Embolization Microspheres (OCL 500) in Uterine Artery Embolization for the Treatment of Premenopausal Women With Symptomatic Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03427671	A5: Abweichender Studientyp
369	NCT03420248	Severance Hospital. 2018. Comparison of Pain After Uterine Artery Embolization Using Non-spherical Polyvinyl Alcohol Particles or Tris-acryl Gelatin Microsphere in Patients With Symptomatic Fibroids. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03420248	A3: Abweichende Vergleichstherapie
370	ChiCTR1800014358	Shandong Provincial Qianfoshan Hospital. 2018. A randomized study of GnRHa therapy after laparoscopic myomectomy in reproductive women with uterine leiomyomas. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=23088	A3: Abweichende Vergleichstherapie
371	NL-OMON25181	Vrije Universiteit Medisch Centrum. 2017. Ulipristal versus standard surgical treatment in symptomatic uterine fibroids. https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/25181	A3: Abweichende Vergleichstherapie
372	CTRI/2017/11/010501	Department of Radiodiagnosis. 2017. A Pilot study comparing efficacy of Uterine artery embolisation vs hysterectomy in patients with symptomatic uterine fibroids. - UAE. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=16741	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
373	NCT03349190	ASSOCIATION POUR LE DEVELOPPEMENT EN FECONDATION IN VITRO. 2017. A Retrospective,	A5: Abweichender Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		National, Multicenter Study Evaluating the Impact of Ulipristal Acetate (Esmya®) on Infertility to Infertile Women With Fibroids Managed With Assisted Reproduction Techniques (ART). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03349190	
374	NCT03342859	Bayer. 2017. An Open-label, Parallel Group, Multi-center Study to Investigate Pharmacodynamic Effects After Daily Administration of Vilaprisan or Ulipristal Acetate for 8-12 Weeks in Patients With Uterine Fibroids for Whom Surgery (Hysterectomy or Myomectomy) is Planned. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03342859	A5: Abweichender Studientyp
375	ChiCTR-ROC-17013036	Department of Anesthesia The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University Wenzhou Zhejiang. 2017. Clinical predictors of different types of acute postoperative pain after laparoscopic total hysterectomy. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=22317	A5: Abweichender Studientyp
376	JPRN-jRCT2080223681	ASKA Pharmaceutical Co. Ltd.. 2017. Phase III Long-Term Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CDB-2914 in Patients with Uterine Myoma. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223681	A5. Abweichender Studientyp
377	JPRN-jRCT2080223680	ASKA Pharmaceutical Co. Ltd.. 2017. Phase III Clinical Study to Evaluate Efficacy and Safety of CDB-2914 Compared with Leuprorelin Acetate in Patients with Uterine Myoma. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223680	A2. Abweichende Intervention
378	ChiCTR-IPR-17012992	TONGJI MEDICAL COLLEGE HUAZHONG UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY. 2017. GnRHa vs. expectant management in the treatment for multiple leiomyomas after myomectomy: a multicenter, prospective, randomized controlled clinical trial. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=21797	A2. Abweichende Intervention
379	NCT03317795	Shannon K. Laughlin-Tommaso. 2017. Prospective Randomized Trial of Tranexamic Acid Versus Levonorgestrel Intrauterine System for the Treatment of Heavy Menstrual Bleeding in Women With Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03317795	A3: Abweichende Vergleichstherapie
380	JPRN-UMIN000029461	Suita Tokushukai Hospital. 2017. The evaluation for safety and efficacy of the robotic total hysterectomy using da Vinci surgical system - The evaluation for safety and efficacy of the robotic total hysterectomy using da Vinci surgical system. https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000033647	A5: Abweichender Studientyp
381	CTRI/2017/09/009677	All India Institute of Medical Sciences. 2017. To compare the efficacy of Intramyometrial Vasopressin plus Rectal Misoprostol with Intramyometrial Vasopressin alone to decrease blood loss during Laparoscopic Myomectomy: A Randomised Clinical Trial.	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=13609	
382	NCT03270605	Mansoura University. 2017. Myomectomy During Cesarean Section: A Retrospective Cohort Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03270605	A5: Abweichender Studientyp
383	IRCT201707156640N2	Tehran University of Medical Sciences. Deputy of Research. 2017. Comparison of outcomes after laparoscopic myomectomy with morcellation versus laparotomy myomectomy without morcellation. http://en.irct.ir/trial/7075	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
384	NCT03211481	Unity Health Toronto. 2017. Design of an Intra-operative Blood Conservation Pathway at Open Myomectomy: a Modified Delphi Consensus Study. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03211481	A5: Abweichender Studientyp
385	CTRI/2017/06/008942	College of Medicine and JNM Hospital. 2017. Evaluation of Ulipristal in medical management of symptomatic uterine leiomyoma - ULUL. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=19255	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
386	IRCT2016122831635N1	Vice chancellor for research Mashhad University of Medical Sciences. 2017. The effect of a single dose of sublingual misoprostol on blood loss in total abdominal hysterectomy in patients with uterine myoma. http://en.irct.ir/trial/24844	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
387	EUCTR2016-003727-27-PL	Myovant Sciences GmbH. 2017. LIBERTY 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003727-27	A2: Abweichende Intervention
388	NCT03169478	Capital Medical University Fu Xing Hospital. 2017. The Efficacy of Intrauterine Balloon Dilatation Therapy in the Prevention of Adhesion Formation After Hysteroscopic removal of Multiple Fibroids. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03169478	A3: Abweichende Vergleichstherapie
389	NCT03156127	Boryung Pharmaceutical Co. Ltd. 2017. A Randomized, Open-label, Single Dose, Two-way Crossover Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety/Tolerability of BR-UPS (Ulipristal Acetate) 5 mg Tablet With Inisia (Ulipristal Acetate) 5 mg Tablet in Healthy Female Volunteers. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03156127	A1: Abweichende Patientenpopulation
390	EUCTR2016-003727-27-DE	Myovant Sciences GmbH c/o Vischer AG. 2017. LIBERTY 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding	A2: Abweichende Intervention

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Associated with Uterine Fibroids. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003727-27	
391	EUCTR2016-002855-48-IE	Bayer AG. 2017. A randomized, parallel-group, multicenter study to assess the efficacy and safety of vilaprisan in subjects with uterine fibroids. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002855-48	A3: Abweichende Vergleichstherapie
392	EUCTR2016-005113-50-HU	Myovant Sciences GmbH. 2017. LIBERTY 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005113-50	A2: Abweichende Intervention
393	EUCTR2016-003727-27-GB	Myovant Sciences GmbH c/o Vischer AG. 2017. LIBERTY 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003727-27	A2: Abweichende Intervention
394	NCT03103087	Myovant Sciences GmbH. 2017. LIBERTY 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co-Administered With and Without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03103087	A2: Abweichende Intervention
395	NCT03049735	Myovant Sciences GmbH. 2017. LIBERTY 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co-Administered With and Without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03049735	A2: Abweichende Intervention
396	IRCT2015062222871N1	Vice chancellor for research Shiraz University of Medical Sciences. 2016. Randomize clinical trial comparing Misoprostol+ Vasopressine with Vasopressine alone to decrease bleeding at minimally invasive myomectomy. http://en.irct.ir/trial/19632	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
397	NCT02942537	Karolinska Institutet. 2016. Single Blinded Randomized Study of Volume Reduction of Uterine Fibroids After Uterine Artery Embolization Versus Computer Tomography or Ultrasound Guided Percutaneous Microwave Ablation Evaluated by	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Magnetic Resonance Imaging. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02942537	
398	CTRI/2016/10/007336	Not Applicable. 2016. To Compare the Efficacy of Ulipristal Acetate versus GnRH Agonist in Women with Symptomatic Uterine Myoma and Post treatment Follow Up : A Prospective Randomized Control Study - CAGE. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=15199	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
399	CTRI/2016/09/007309	Cipla Ltd. 2016. A randomized, open label, parallel-group, active-comparator controlled, multi-center study to evaluate the efficacy and safety of Ulipristal acetate (5 mg tablets), as compared with Leuprolide acetate (3.75 mg intramuscular injection) for 12 weeks, in the preoperative treatment of moderate to severe symptomatic uterine fibroids. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=16119	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
400	RBR-6hhxzv	Faculdade de Medicina da USP. 2016. Laparoscopic Hysterectomy: comparative study between Multiport and Single Port Laparoscopy. http://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-6hhxzv	A3: Abweichende Vergleichstherapie
401	CTRI/2016/07/007119	UNIVERSITY COLLEGE OF MEDICAL SCIENCES. 2016. THERMAL BALLOON ABLATION IN MYOMA INDUCED HEAVY MENSTRUAL BLEEDING. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=13056	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
402	NCT02777203	Charles Miller. 2016. Safety and Efficacy of Contained Electromechanical Power Morcellation Systems for Laparoscopic Hysterectomy and Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02777203	A5: Abweichender Studientyp
403	NL-OMON23586	VU Medical Center. 2016. Uterine artery embolization versus hysterectomy for symptomatic adenomyosis:a case-control study.. https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/23586	A5: Abweichender Studientyp
404	NCT02819609	Quintiles Inc.. 2016. Comparing Patient-Centered Outcomes After Treatment for Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02819609	A5: Abweichender Studientyp
405	NCT02703246	George Washington University. 2016. Tissue Removal During Hysterectomy: The Effect of Vaginal Versus Abdominal Morcellation on Surgical Outcomes. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02703246	A3: Abweichende Vergleichstherapie
406	JPRN-jRCT2080223074	Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2016. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral TAK-385 40 mg compared with Leuprorelin in the Treatment of Uterine Fibroids. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223074	A2: Abweichende Intervention

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
407	JPRN-jRCT2080223073	Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2016. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral TAK-385 40 mg in the Treatment of Pain Symptoms associated with Uterine Fibroids. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223073	A2: Abweichende Intervention
408	NCT02655224	Takeda. 2016. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral TAK-385 40 mg in the Treatment of Pain Symptoms Associated With Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02655224	A2: Abweichende Intervention
409	NCT02655237	Takeda. 2016. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral TAK-385 40 mg Compared With Leuprorelin in the Treatment of Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02655237	A3: Abweichende Intervention
410	NCT02638688	Zagazig University. 2015. Uterine Fibroid Volume After Myomectomy Compared to Pre-operative Measurement by Two and Three-dimensional Ultrasound. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02638688	A5: Abweichender Studientyp
411	NL-OMON50378	Maxima Medisch Centrum. 2015. Procedural sedation for hysteroscopic myomectomy: cost effectiveness - Prosecco. https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/50378	A3: Abweichende Vergleichstherapie
412	NCT02620748	George Washington University. 2015. Use of Intravenous Tranexamic Acid During Myomectomy: A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02620748	A3: Abweichende Vergleichstherapie
413	RBR-4gnm8n	Hospital São Rafael. 2015. Randomized clinical trial comparing palonosetron with ondansetron for prophylaxis of nausea and vomiting after abdominal hysterectomy under spinal anesthesia with morphine. http://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-4gnm8n	A2: Abweichende Intervention
414	NCT02601196	Sheba Medical Center. 2015. IVF Outcome Following Treatment With Ulipristal Acetate for Myomatous Uterus After at Least One IVF Failure. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02601196	A5: Abweichender Studientyp
415	TCTR20151011001	Thai Clinical Trials Registry. 2015. Effect of single rectal dose of Misoprostol prior to abdominal hysterectomy in women with symptomatic leiomyoma: a randomized double blind clinical trial. https://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20151011001	A3: Abweichende Vergleichstherapie
416	TCTR20150924001	shahid sadoughi university of medical sciences. 2015. Effect of single rectal dose of Misoprostol prior to abdominal hysterectomy in women with symptomatic leiomyoma: a randomized double blinded clinical trial.	A3: Abweichende Vergleichstherapie

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		https://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20150924001	
417	JPRN-UMIN000018766	Jichi Medical University. 2015. The clinical study of robotic assisted gynecologic surgery using the da Vinci Si Surgical System. - The clinical study of robotic assisted gynecologic surgery using the da Vinci Si Surgical System.. https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000021710	A5: Abweichender Studientyp
418	NL-OMON28160	Máxima Medisch Centrum Veldhoven. 2015. Procedural sedation for hysteroscopic myomectomy: costeffectiveness. https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/28160	A3: Abweichende Vergleichstherapie
419	NCT02577055	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2015. Fertility After Myomectomy Versus Uterine Artery Embolization for Symptomatic Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02577055	A3: Abweichende Vergleichstherapie
420	NCT02563392	University Hospital Geneva. 2015. Does Preventive Uterine Artery Occlusion During Laparoscopic Myomectomy Impact on Ovarian Reserve Markers? A Randomized Control Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02563392	A3: Abweichende Vergleichstherapie
421	NCT02495311	Far Eastern Memorial Hospital. 2015. The Association Between Adenomyosis/Uterine Myoma and Lower Urinary Tract Symptoms and Gastrointestinal Symptoms. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02495311	A5: Abweichender Studientyp
422	ChiCTR-IOR-15006677	The Second Hospital Affiliated to Soochow University. 2015. Laparoscopic Myomectomy with Transient Cerclage of Isthmus to Decrease Operative Blood Loss. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=11351	A3: Abweichende Vergleichstherapie
423	IRCT2015041421653N1	Jahram University of Medical Sciences. 2015. Study of requirement to myomectomy in women's with symptomatic myoma (fibroid) after the injection of Triptorelin acetate (decapeptyl). http://en.irct.ir/trial/18907	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
424	NCT02587000	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2015. Pilot Phase II, Randomized , and Control in Double Blind Placebo Effectiveness a 3 Months on Bleeding Fibroids Treatment With ULIPRISTAL ACETATE 10 mg/Day in Patients Suffering From Symptomatic Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02587000	A2: Abweichende Intervention
425	NCT02425878	Instituto Valenciano de Infertilidad IVI VALENCIA. 2015. Uterine Fibroids: Impact of Ulipristal Acetate 10 mg on ART Results. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02425878	A2: Abweichende Intervention
426	JPRN-UMIN000017063	Sanraku Hospital. 2015. Randomized controlled trial on the evaluation of the vascularity of the myometrium after two suturing methods in Laparoscopic Myomectomy - Randomized controlled trial on the	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		evaluation of vascularity after Laparoscopic Myomectomy. https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000019788	
427	NCT02440750	University of Cagliari. 2015. Endometrial Preparation Before Operative Hysteroscopy in Premenopausal Women. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02440750	A3: Abweichende Vergleichstherapie
428	NCT02392585	Ragip Atakan Al. 2015. Triple Tourniquet vs. Single Tourniquet to Reduce Haemorrhage During Myomectomy: a Prospective Randomised Controlled Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02392585	A3: Abweichende Vergleichstherapie
429	EUCTR2014-004221-41-SE	Bayer HealthCare AG. 2015. A randomized, parallel-group, double-blind placebo-controlled and open label active-controlled, multi-center study to assess the efficacy and safety of vilaprisan in patients with uterine fibroids - ASTEROID 2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004221-41	A1: Abweichende Patientenpopulation
430	NCT02371811	Ain Shams Maternity Hospital. 2015. Use of v Care in Abdominal Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02371811	A3: Abweichende Vergleichstherapie
431	ACTRN12615000152527	Hoda Alsaïd Ahmed Ezz. 2015. Effect of Iron Alone or Iron and Erythropoietin Added to Acute Normovolemic Hemo-dilution as a Blood conservative Strategy on Transfusion Requirements in Elective Myomectomy Patients.. https://anzctr.org.au/ACTRN12615000152527.aspx	A3: Abweichende Vergleichstherapie
432	IRCT2014123020486N1	Research Deputy of Tehran University of Medical Sciences. 2015. Intrauterine synechiae after myomectomy laparotomy versus laparoscopy. http://en.irct.ir/trial/18165	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
433	NCT02357563	University Magna Graecia. 2015. Ulipristal Acetate Versus GnRH Analogue for Myometrial Preservation in Patients With Submucosal Uterine Leiomyoma G2. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02357563	A3: Abweichende Vergleichstherapie
434	NCT02361879	University Magna Graecia. 2015. Ulipristal Acetate Versus GnRH Analogue Treatment Before Hysteroscopic Resection of Uterine Leiomyoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02361879	A3: Abweichende Vergleichstherapie
435	NCT02361905	University Magna Graecia. 2015. Advantages of Ulipristal Acetate for the Preoperative Treatment of Hypoechoic Cellular Leiomyomas. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02361905	A3: Abweichende Vergleichstherapie
436	JPRN-UMIN000016393	Juntendo University Faculty of Medicine. 2015. A randomized controlled trial for comparison of surgical outcomes under low-pressure CO2 pneumoperitoneum on a standard insufflator versus AirSeal system for laparoscopic hysterectomy. - Comparison of surgical outcomes on a standard CO2 insufflator versus AirSeal system.. https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000019040	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
437	ACTRN12614001253695	Professor Ken Thomson. 2014. A Randomised Placebo Controlled Study of Superior Hypogastric Nerve Blockade (SHNB) for Post-Operative Pain Management in Patients Undergoing Uterine Artery Embolisation for Symptomatic Uterine Fibroids.. https://anzctr.org.au/ACTRN12614001253695.aspx	A3: Abweichende Vergleichstherapie
438	EUCTR2014-003408-65-GB	University of Edinburgh. 2014. Ulipristal acetate versus conventional management of heavy menstrual bleeding (HMB including uterine fibroids): a randomised controlled trial and exploration of mechanism of action (UCON trial) - UCON. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003408-65	A3: Abweichende Vergleichstherapie
439	JPRN-jRCT2080222667	ASKA Pharmaceutical Co. Ltd.. 2014. Phase II Dose-Finding Study to Evaluate Efficacy and Safety of CDB-2914 in Patients with Uterine Myoma. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222667	A7: Kürzere Studiendauer
440	NCT02288130	VU University Medical Center. 2014. Ulipristal Versus Gonadotropin-releasing Hormone Agonists Prior to Laparoscopic Myomectomy: a Double Blind Randomized Controlled Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02288130	A3: Abweichende Vergleichstherapie
441	NCT02270255	McGill University Health Centre/Research Institute of the McGill University Health Centre. 2014. Prospective Blinded Study Looking at PO/IV Analgesia Alone Versus PO/IV Analgesia With Superior Hypogastric Nerve Block for Uterine Artery Embolization Pain Management. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02270255	A3: Abweichende Vergleichstherapie
442	EUCTR2014-002832-15-NL	VU university medical center. 2014. Ulipristal versus Gonadotropin-releasing hormone agonists prior to laparoscopic myomectomy: a double blind randomized controlled trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002832-15	A3: Abweichende Vergleichstherapie
443	NCT02260752	Duke University. 2014. Comparing Options for Management: Patient Centered Results for Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02260752	A5: Abweichender Studientyp
444	NCT02236585	Dammam University. 2014. Does Patient-Controlled Epidural Bupivacaine-Fentanyl Offer Advantages Over Continuous Epidural Infusion After Uterine Arteries Embolization? A Controlled Prospective Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02236585	A3: Abweichende Vergleichstherapie
445	NCT02209545	Northwestern University. 2014. Buccal Misoprostol Prior to Abdominal Myomectomy for Reduction of Intraoperative Blood Loss: A Randomized Placebo-Controlled Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02209545	A3: Abweichende Vergleichstherapie
446	IRCT2014071414621N1	Deputy of Research- Iran University of Medical Sciences. 2014. Comparison between use sublingual	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		misoprostol and blood loss during myomectomy. http://en.irct.ir/trial/14208	
447	EUCTR2014-000964-16-ES	IVI Valencia. 2014. Uterine fibroids: Impact of ulipristal acetate 10 mg on ART results. - ulipristal acetate 10 mg and Asisted Reproduction. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000964-16	A2: Abweichende Intervention
448	JPRN-UMIN000014310	Sacroc Cuore General Hospital. 2014. Prevalence of uterine sarcoma during myomectomy - Prevalence of uterine sarcoma during myomectomy. https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000016662	A5: Abweichender Studientyp
449	NCT02163525	Acessa Health Inc.. 2014. The TRUST (Treatment Results of Uterine Sparing Technologies) U.S.A. Study. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02163525	A3: Abweichende Vergleichstherapie
450	NCT02147197	Allergan. 2014. A Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ulipristal Acetate for the Treatment of Abnormal Uterine Bleeding Associated With Leiomyomas. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02147197	A1: Abweichende Patientenpopulation
451	NCT02147158	Allergan. 2014. A Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ulipristal Acetate for the Intermittent Treatment of Abnormal Uterine Bleeding Associated With Leiomyomas. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02147158	A1: Abweichende Patientenpopulation
452	IRCT2014050210901N6	Female Reproductive Research Center. Tabriz University of Medical Sciences. 2014. Comparison of outcomes and complications of vaginal misoprostol Preoperative administration of oxytousin infusion during surgery to reduce bleeding during abdominal myomectomy. http://en.irct.ir/trial/11313	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
453	NCT02100904	San Francisco University of California. 2014. Uterine Leiomyoma Treatment With Radiofrequency Ablation (ULTRA) Registry. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02100904	A5: Abweichender Studientyp
454	NCT02086344	University Magna Graecia. 2014. The Effect in Term of Ovarian Reserve Modification of Adding Prophylactic Bilateral Salpingectomy (PBS) to TLH for Preventing Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02086344	A3: Abweichende Vergleichstherapie
455	NCT02086435	University Magna Graecia. 2014. A Randomized Controlled Trial on Intracorporeal Versus Extracorporeal Morcellation With Endobag Extraction in Patients Undergoing Laparoscopic Myomectomy: Clinical Efficacy and Safety Outcomes. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02086435	A3: Abweichende Vergleichstherapie

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
456	IRCT2014020114333N17	Kermanshah University of Medical Sciences. 2014. Comparison of anti-Mullerian hormone level in two treatment methods, myomectomy and uterine artery embolization, in patients with uterine fibroids. http://en.irct.ir/trial/13953	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
457	IRCT2014012714333N16	Kermanshah University of Medical Sciences. 2014. The study of efficacy and complications of uterine artery embolization in patients with symptomatic uterine fibroids. http://en.irct.ir/trial/13952	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
458	NCT02061657	Ain Shams University. 2014. Phase 1 Study of Misoprostol in Reducing Intraoperative Bleeding in Myomectomy Operations. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02061657	A3: Abweichende Vergleichstherapie
459	NCT02059954	Medical University of Graz. 2014. Vaginal Hysterectomy Versus Total Laparoscopic Hysterectomy for Benign Indications: A Randomized Controlled Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02059954	A3: Abweichende Vergleichstherapie
460	ACTRN12614000139673	Eman Elkattan. 2014. comparative study of the ovarian vascular indices in women with fibroids and adenomyosis and women without using ultrasound 3D power Doppler. https://anzctr.org.au/ACTRN12614000139673.aspx	A5: Abweichender Studientyp
461	NCT02056717	Severance Hospital. 2014. The Effect of Dexamethasone on Inflammatory Response After Uterine Artery Embolization. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02056717	A3: Abweichende Vergleichstherapie
462	NCT02049242	Ataturk University. 2014. Triple Tourniquet vs. Single Tourniquet at Open Myomectomy to Reduce Blood Loss: A Prospective Randomised Controlled Trials. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02049242	A3: Abweichende Vergleichstherapie
463	IRCT2013100714927N1	Vice chancellor for research Tehran University of Medical Sciences. 2013. Intravaginal misoprostol reduces intraoperative blood loss in myomectomy. http://en.irct.ir/trial/14382	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
464	NCT01984632	CHA University. 2013. Single-port Laparoscopic Myomectomy Using Barbed Suture Versus Multi-port One: a Multi-center Randomized Controlled Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01984632	A3: Abweichende Vergleichstherapie
465	NCT01971060	The Advanced Gynecologic Surgery Institute. 2013. A Case Study to Evaluate Adhesion Risk in Fertility Patients' Post Laparoscopic Myomectomy Utilizing Vloc Suture.. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01971060	A5: Abweichender Studientyp
466	NCT01873378	Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia. 2013. Surgical Effects of GnRH Agonist Pretreatment on Cold Loop Hysteroscopic Myomectomy.. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01873378	A3: Abweichende Vergleichstherapie
467	NCT01865929	Region Skane. 2013. a Randomized Controlled Trial Comparing Robotic Hysterectomy With Vaginal	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Hysterectomy and Traditional Laparoscopic Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01865929	
468	NCT01834703	Chinese University of Hong Kong. 2013. Randomized Controlled Trial of Uterine Artery Embolization (UAE) Versus High-Intensity-Focused-Ultrasound (HIFU) for Treatment of Patients With Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01834703	A3: Abweichende Vergleichstherapie
469	ISRCTN18191539	St George's Healthcare NHS Trust (UK). 2013. Randomised controlled trial of Particles used in Uterine fibRoid Embolisation (PURE): Non-spherical polyvinyl alcohol versus calibrated hydrogel microspheres with polyzene coating. https://www.isrctn.com/ISRCTN18191539	A3: Abweichende Vergleichstherapie
470	NCT01793584	University of Texas Southwestern Medical Center. 2013. Randomized Trial of Laparoscopic Versus Abdominal Hysterectomy for Benign Indications and Impact on Surgical Success. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01793584	A3: Abweichende Vergleichstherapie
471	NCT01750008	Acessa Health Inc.. 2012. The LUSTOR (Laparoscopic Uterine Sparing Techniques Outcomes and Reinterventions) Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01750008	A3: Abweichende Vergleichstherapie
472	ISRCTN67347987	NHS Greater Glasgow and Clyde (UK). 2012. Diffusion Weighted MRI and MRI spectroscopy in the assessment of Uterine Artery Embolisation (UAE): a comparison between a temporary (GelFoam) and a permanent (Embospheres) embolic agent - Randomised pilot study. http://isrctn.com/ISRCTN67347987	A3: Abweichende Vergleichstherapie
473	NCT01715597	Seoul National University Hospital. 2012. Placebo-controlled, Doubled, Randomized Trial Evaluating the Effect of Intravenous Ascorbic Acid on Intraoperative Blood Loss in Women Undergoing Laparoscopic Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01715597	A3: Abweichende Vergleichstherapie
474	NCT01642472	PregLem SA. 2012. A Phase III, Multicentre, Extension Study Investigating the Efficacy and Safety of Repeated Intermittent 3-month Courses of Open-label Administration of Ulipristal Acetate, in Subjects With Symptomatic Uterine Myomas and Heavy Uterine Bleeding. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01642472	A5: Abweichender Studientyp
475	NCT01635452	PregLem SA. 2012. A Prospective Multicenter Non-interventional Study of Women Treated With ESMYA (Ulipristal Acetate) as Pre-operative Treatment of Moderate to Severe Symptoms of Uterine Fibroids PREMYA. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01635452	A5: Abweichender Studientyp
476	NCT01629563	PregLem SA. 2012. A Phase III, Multicentre, Randomized, Double-blind Clinical Study, Investigating the Efficacy and Safety of Repeated 12-	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		week Courses of Daily 5mg or 10mg Doses of PGL4001 for the Long-term Management of Symptomatic Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01629563	
477	EUCTR2012-001465-33-BE	PregLem S.A.. 2012. A Phase III, multicentre, extension study investigating the efficacy and safety of repeated intermittent 3-month courses of open-label administration of ulipristal acetate, in subjects with symptomatic uterine myomas and heavy uterine bleeding. - PEARL extension 2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001465-33	A5: Abweichender Studientyp
478	IRCT201202163461N5	Kermanshah University of Medical Sciences. 2012. A comparative study of ovarian reserve after uterine artery embolization and hysterectomy for uterine fibroma. http://en.irct.ir/trial/3571	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
479	NCT01592903	Igenomix. 2012. Identification and Characterization of Putative Leiomyoma Stem Cells.. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01592903	A5: Abweichender Studientyp
480	NCT01581944	Mt. Hope Maternity Hospital. 2012. Phase 3 Study of Experience With a Gonadotropin-releasing Hormone Agonist Prior to Myomectomy - Comparison of 2 Versus 3 Monthly Doses.. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01581944	A3: Abweichende Vergleichstherapie
481	EUCTR2012-000036-26-DE	PregLem S.A.. 2012. A Phase III, multicentre, randomized, double-blind clinical study, investigating the efficacy and safety of repeated 12-week courses of daily 5mg or 10mg doses of PGL4001 for the long-term management of symptomatic uterine fibroids - PEARL IV (PGL4001 Efficacy Assessment in Reduction of symptoms due to uterine Leiomyomata). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000036-26	A3: Abweichende Vergleichstherapie
482	JPRN-UMIN000007591	Juntendo University Hospital Department of Obstetrics and Gynecology. 2012. Randomized Controlled Trial to evaluate the efficiency of absorbable barbed suture (V-Loc180) during Laparoscopic Myomectomy - Randomized Controlled Trial to evaluate the efficiency of absorbable barbed suture (V-Loc180) during Laparoscopic Myomectomy. https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000008925	A3: Abweichende Vergleichstherapie
483	NCT01563783	Acessa Health Inc.. 2012. The Trust (Treatment Results of Uterine Sparing Technologies) Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01563783	A3: Abweichende Vergleichstherapie
484	NCT01553123	Watson Pharmaceuticals. 2012. A Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ulipristal Acetate in Women With Anemia Associated With Uterine Leiomyomas. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01553123	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
485	ISRCTN70772394	Oxford University (UK). 2012. A randomised trial of treating Fibroids with either Embolisation or Myomectomy to Measure the Effect on quality of life among women wishing to avoid hysterectomy: the FEMME study. https://www.isrctn.com/ISRCTN70772394	A3: Abweichende Vergleichstherapie
486	NCT01542658	Far Eastern Memorial Hospital. 2012. Comparison of Robot-assisted Laparoscopic Myomectomy With Traditional Laparoscopic Myomectomy. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01542658	A5: Abweichender Studientyp
487	NCT01581905	Milton S. Hershey Medical Center. 2012. A Randomized Controlled Trial Comparing Conventional Laparoscopic Hysterectomy With Robot-Assisted Laparoscopic Hysterectomy at a Teaching Institution. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01581905	A3: Abweichende Vergleichstherapie
488	ChiCTR-TRC-11001784	North District Hospital. The Chinese University of Hong Kong. 2011. Use of a new method of vasopressin injection compared to placebo in Hysteroscopic myomectomy. A prospective randomized double-blind controlled study. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=7763	A3: Abweichende Vergleichstherapie
489	NCT01492179	Örebro University Sweden. 2011. A Comparison Between Continuous Infusion vs. Patient Controlled Intraabdominal Injection of Local Anesthetics for Treatment of Postoperative Pain After Abdominal Hysterectomy. A Randomized, Double-blind Study.. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01492179	A3: Abweichende Vergleichstherapie
490	NCT01483417	Samsung Medical Center. 2011. Multi-institution, Randomized Trial for Efficacy and Safety of Single Incision Laparoscopic Surgery (SILS) Versus Conventional Laparoscopic Hysterectomy for the Treatment of Uterine Myoma or Adenomyosis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01483417	A3: Abweichende Vergleichstherapie
491	NCT01514617	Universitaire Ziekenhuizen Leuven. 2011. Diffusion - and Perfusion Weighted MRI for Response Prediction of Symptomatic Leiomyomas Following Uterine Artery Embolization. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01514617	A5: Abweichender Studientyp
492	NCT01555073	Northwestern University. 2011. A Prospective Randomized Blinded Placebo Controlled Comparison of Multimodal Pre-emptive Analgesia on Long Term Outcome Following Uterine Artery Embolization. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01555073	A3: Abweichende Vergleichstherapie
493	NCT01452659	Takeda. 2011. A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study of the Efficacy and Safety of TAK-385 10, 20, and 40 mg (p.o.) in the Treatment of Uterine Fibroids. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01452659	A2: Abweichende Intervention

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
494	JPRN-jRCT2080221550	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LTD.. 2011. A Phase II, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the efficacy and safety of TAK-385 10, 20, and 40 mg (p.o.) in the treatment of uterine fibroids. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080221550	A2: Abweichende Intervention
495	NCT01347385	Sunnybrook Health Sciences Centre. 2011. Barbed Suture Versus Traditional Suture Material for Laparoscopic Myomectomy: A Randomized Controlled Trial. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01347385	A3: Abweichende Vergleichstherapie
496	NCT01328067	InSightec. 2011. A Randomized Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of MRgFUS Procedure Compared With Myomectomy for the Treatment of Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01328067	A3: Abweichende Vergleichstherapie
497	NCT01280045	University of Sao Paulo. 2011. Influence of the Aromatase Inhibitor Anastrozole and GnRH Analog Goserelin Acetate as Preoperative Treatment of Vaginal Surgical Treatment of Uterine Leiomyoma: Analysis of Intra and Immediate/Late Postoperative Patterns. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01280045	A3: Abweichende Vergleichstherapie
498	NCT01252069	PregLem SA. 2010. A Phase III, Multicentre, Clinical Study Investigating the Efficacy and Safety of Three Successive Periods of 3-month Open-label PGL4001 Treatment, Each Followed by Ten Days of Double-blind Treatment With Progestin or Placebo and a Drug-free Period Until Return of Menses, in Subjects With Myomas and Heavy Uterine Bleeding. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01252069	A3: Abweichende Vergleichstherapie
499	NCT01239641	Chongqing Medical University. 2010. Safety and Efficacy of High Intensity Focused Ultrasound Ablation Compared With Myomectomy in Uterine Fibroids: A Randomized Controlled Study. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01239641	A3: Abweichende Vergleichstherapie
500	NCT01530802	Charite University Berlin Germany. 2010. Reduction of Intraoperative Blood Loss During Laparoscopic Myomectomy by Temporary Clipping of the Uterine Arteries. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01530802	A3: Abweichende Vergleichstherapie
501	EUCTR2010-019497-32-BE	PregLem S.A.. 2010. A Phase III, multicentre, clinical study investigating the efficacy and safety of three successive periods of 3-month open-label PGL4001 treatment, each followed by ten days of double-blind treatment with progestin or placebo and a drug-free period until return of menses, in subjects with myomas and heavy uterine bleeding. - PEARL III extension. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019497-32	A3: Abweichende Vergleichstherapie
502	NCT01156857	PregLem SA. 2010. A Phase III, Multicentre, Clinical Study Investigating the Efficacy and Safety of 3-months Open-label Treatment With PGL4001,	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Followed by a Randomised, Double-blind Placebo Controlled Period of 10 Days Treatment With Progesterin, in Subjects With Myomas and Heavy Uterine Bleeding.. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01156857	
503	NCT01152112	Hologic Inc.. 2010. A Hysteroscopic Office Myomectomy Evaluation Using the MyoSure Tissue Removal System for the Removal of Uterine Fibroids and Polyps in the Treatment of Abnormal Uterine Bleeding (AUB). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01152112	A3: Abweichende Vergleichstherapie
504	EUCTR2010-018999-25-ES	PregLem S.A.. 2010. Estudio multicéntrico de fase III para investigar la eficacia y la seguridad del tratamiento abierto de 3 meses con PGL4001, seguido de un periodo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 10 días con progestina en pacientes con miomas y sangrado uterino abundante. A Phase III, multicentre, clinical study investigating the efficacy and safety of 3-months open-label treatment with PGL4001, followed by a randomised, double-blind placebo controlled period of 10 days treatment with progesterin, in subjects with myomas and heavy uterine bleeding. - PEARL III: PGL4001 Efficacy Assessment in Reduction of symptoms due to uterine Leiomyomata. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018999-25	A3: Abweichende Vergleichstherapie
505	NL-OMON35027	Universitair Medisch Centrum Utrecht. 2010. Minimal Invasive versus Non Invasive treatment for symptomatic uterine fibroids: A randomized controlled trial comparing uterine artery embolization with magnetic resonance guided focused ultrasound (MINI TRIAL) - MINI TRIAL. https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/35027	A3: Abweichende Vergleichstherapie
506	NCT01064128	Samsung Medical Center. 2010. Randomized Controlled Study of Different Pain Scores in Single-Port Access (SPA) Laparoscopic Hysterectomy Versus Conventional Laparoscopic Hysterectomy. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01064128	A3: Abweichende Vergleichstherapie
507	NCT00995878	Mayo Clinic. 2009. The FIRSST Study: Comparing Focused Ultrasound and Uterine Artery Embolization for Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00995878	A3: Abweichende Vergleichstherapie
508	ChiCTR-ONRC-09000511	Guangdong Provincial Hospital of TCM. 2009. Based on diabetic peripheral neuropathy ect in seven single disease traditional Chinese medicine the best clinical programs in clinical pathway common technology research. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=9024	A5: Abweichender Studientyp
509	NCT00910468	Ascher-Walsh Charles M.D.. 2009. Robot-Assisted Laparoscopic Myomectomy Is an Improvement Over Laparotomy in Patients With a Limited Number of Fibroids. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00910468	A5: Abweichender Studientyp

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
510	NCT00891657	Integra LifeSciences Corporation. 2009. A Randomised, Prospective, Multi-Centre Clinical Study of SprayShield™ Adhesion Barrier System as a Barrier for the Prevention of Adhesion Formation After Laparoscopic Myomectomy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00891657	A3: Abweichende Vergleichstherapie
511	NCT00839722	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2009. Fertility After Uterine Artery Embolisation for the Treatment of Leiomyomas. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00839722	A5: Abweichender Studientyp
512	NCT00827645	University of Texas Southwestern Medical Center. 2009. Effect of Uterine Artery Embolization on Symptoms of Pelvic Floor Dysfunction. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00827645	A5: Abweichender Studientyp
513	NCT00821275	Sun Yat-sen University. 2009. Multi-Center Clinical Trial of Uterine Artery Embolization Treatment of Uterine Leiomyoma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00821275	A3: Abweichende Vergleichstherapie
514	NL-OMON29678	Amsterdam (OLVG) Onze Lieve Vrouwe Gasthuis. 2008. PCA and ketamin versus Epidural Analgesia in pain management of uterine artery embolization in symptomatic uterine leiomyomata.. https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/29678	A3: Abweichende Vergleichstherapie
515	NCT00785356	Repros Therapeutics Inc.. 2008. A Multi-Center, Placebo Controlled, Safety and Efficacy Study of the Selective Progesterone Receptor Modulator Proellex® (CDB-4124) in Anemic, Pre-Menopausal Women With Symptomatic Uterine Fibroids Requiring Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00785356	A2: Abweichende Intervention
516	ISRCTN71074145	Greater Glasgow and Clyde NHS Board (UK). 2008. Uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: Comparison of gelatin sponge with embospheres as an embolic agent - a randomised controlled trial (GEM trial). http://isrctn.com/ISRCTN71074145	A3: Abweichende Vergleichstherapie
517	NCT00730886	InSightec. 2008. A Randomized Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of ExAblate Surgery Compared With Myomectomy for the Enhancement of Fertility Following Treatment of Uterine Fibroids in Women Seeking Pregnancy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00730886	A3: Abweichende Vergleichstherapie
518	EUCTR2008-001804-22-CZ	PregLem S.A.. 2008. A Phase III, randomized, parallel group, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to assess the efficacy and safety of PGL4001 (ulipristal) versus placebo for pre-operative treatment of symptomatic uterine myomas - PGL4001 versus placebo in uterine myomas. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001804-22	A7: Kürzere Studiendauer
519	NCT00702702	Repros Therapeutics Inc.. 2008. A Multi-Center, Placebo Controlled, Safety and Efficacy Study of the	A2: Abweichende Intervention

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Selective Progesterone Receptor Modulator Proellex® (CDB-4124) in Anemic, Pre-Menopausal Women With Symptomatic Uterine Fibroids Requiring Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00702702	
520	EUCTR2008-001805-40-BE	PregLem S.A.. 2008. A Phase III, randomised, parallel group, double-blind, double-dummy, active comparator -controlled, multi-center study to assess the efficacy and safety of PGL4001 (ulipristal) versus GnRH-agonist (leuprorelin 3.75mg) for pre-operative treatment of symptomatic uterine myomas. - PGL4001 versus placebo in uterine myomas. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001805-40	A3: Abweichende Vergleichstherapie
521	JPRN-UMIN000000879	Dept. of OB/GY Juntendo univ. school of medicine. 2008. Randomized controlled trial of efficacy and safety of pre-operative GnRH agonist administration for laparoscopic myomectomy. - Effect of GnRHα for LM. https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000000598	A3: Abweichende Vergleichstherapie
522	ISRCTN76790866	Seoul National University (South Korea). 2007. A randomised study of the postoperative quality of life: laparoscopic Uterine Artery Clipping versus laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy for the management of symptomatic uterine fibroids. http://isrctn.com/ISRCTN76790866	A3: Abweichende Vergleichstherapie
523	NCT00485355	The Cleveland Clinic. 2007. A Prospective Randomized Trial Comparing Conventional vs. Robotic Assisted Laparoscopic Hysterectomy. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00485355	A3: Abweichende Vergleichstherapie
524	NCT00390494	U.S. Army Medical Research and Materiel Command. 2006. Outcome From Fibroid Therapies: A Comparison With Normal Controls. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00390494	A5: Abweichender Studientyp
525	NCT00361036	Robert L. M.D. Worthington-Kirsch. 2006. Feasibility Evaluation of the Embolic Agent BeadBlock™ in the Treatment of Uterine Fibroids With Uterine Artery Embolization With Comparison of Study Endpoints to Embosphere®. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00361036	A3: Abweichende Vergleichstherapie
526	NCT00354471	University of Manitoba. 2006. Short and Long Term Outcomes of Uterine Artery Embolization.. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00354471	A5: Abweichender Studientyp
527	ISRCTN23023665	Greater Glasgow Health Board (North Glasgow University Hospitals Division) (UK). 2006. Multicentre randomised controlled trial comparing uterine artery embolisation with surgical treatment for uterine fibroids. http://isrctn.com/ISRCTN23023665	A3: Abweichende Vergleichstherapie
528	NCT00290251	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). 2006. Evaluation of Whether the Selective Progesterone	A2: Abweichende Intervention

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Receptor Modulator CDB-2914 Can Shrink Leiomyomata. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00290251	
529	ISRCTN64355848	Record Provided by the NHSTCT Register - 2005 Update - Department of Health (UK). 2005. Reducing blood loss in laparoscopic and open myomectomy: a prospective randomised controlled trial comparing the benefit of triple tourniquets against gonadotropin releasing hormone (GnRH) analogues. http://isrctn.com/ISRCTN64355848	A2: Abweichende Intervention
530	NCT00163930	Bayside Health. 2005. Post-Operative Pain Management in Patients Undergoing Uterine Artery Embolisation for Symptomatic Leiomyomata. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00163930	A5: Abweichender Studientyp
531	NCT00155870	National Taiwan University Hospital. 2005. Health-Related Quality of Life Among Women Receiving Hysterectomy in National Taiwan University Hospital. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00155870	A5: Abweichender Studientyp
532	NCT00150644	Abbott. 2005. A Phase 2, 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Effects of J867 on Uterine Artery Blood Flow and the Morphology of the Endometrium, Myometrium, and Uterine Leiomyomata in Subjects With Uterine Leiomyomata Scheduled for Hysterectomy.. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00150644	A7: Kürzere Studiendauer
533	JPRN-C000000039	Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group (JIVROSG). 2005. A phase I/II study of uterine artery embolization using gelatine sponge for symptomatic uterine leiomyoma (JIVROSG-0302) - Uterine artery embolization using gelatine sponge for uterine leiomyoma (JIVROSG-0302). https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000000079	A5: Abweichender Studientyp
534	NCT00100191	ZonMw: The Netherlands Organisation for Health Research and Development. 2004. EMMY Trial: a Randomized Comparison of Uterine Artery Embolization and Hysterectomy for the Treatment of Symptomatic Uterine Fibroids. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00100191	A3: Abweichende Vergleichstherapie
535	NCT00044876	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). 2002. Treatment of Leiomyomata With the Selective Progesterone Receptor Modulator CDB-2914. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00044876	A2: Abweichende Intervention

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-100 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-100 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PRIMROSE 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																
Studienziel																																		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der täglichen oralen Verabreichung von Linzagolix allein und in Kombination mit einer ABT zur Behandlung von schweren Menstruationsblutungen im Zusammenhang mit Uterusmyomen bei prämenopausalen Frauen																																
Methoden																																		
3	Studiendesign																																	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign</p> <p>Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1:1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo (Placebo linzagolix + Placebo E2/NETA) • Linzagolix 100 mg (linzagolix 100 mg + Placebo E2/NETA) • Linzagolix 100 mg + ABT (linzagolix 100 mg + E2 1 mg/NETA 0,5 mg) • Linzagolix 200 mg (linzagolix 200 mg + Placebo E2/NETA) • Linzagolix 200 mg ABT (linzagolix 200 mg + E2 1 mg/NETA 0,5 mg) 																																
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nr.</th> <th>Amend. Datum</th> <th>General/ Country- / Site-Specific</th> <th>Amended Protocol Version and Date</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>01</td> <td>26 Jun 2017</td> <td>General</td> <td>V.2.0 – 26 Jun 2017</td> </tr> <tr> <td>02</td> <td>18 Dec 2017</td> <td>General</td> <td>V.3.0 – 18 Dec 2017</td> </tr> <tr> <td>03</td> <td>23 May 2018</td> <td>General</td> <td>V.4.0 – 23 May 2018</td> </tr> <tr> <td>04</td> <td>30 Oct 2018</td> <td>General</td> <td>V.5.0 – 30 Oct 2018</td> </tr> <tr> <td>05</td> <td>30 Sep 2019</td> <td>General</td> <td>V.6.0 – 30 Sep 2019</td> </tr> <tr> <td>06</td> <td>10 Mar 2020</td> <td>General</td> <td>V.7.0 – 10 Mar 2020</td> </tr> <tr> <td>07</td> <td>12 May 2020</td> <td>General</td> <td>V.8.0 – 12 May 2020</td> </tr> </tbody> </table> <p>Amendment 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Festlegung, dass ein dritter Menstruationszyklus beim Screening bewertet werden kann, wenn die MBL für die ersten 8 Tage des ersten Screening-Zyklus ≤ 80 ml war - Nach einer In-vitro-Studie zu Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln wurde festgelegt, dass OATP1B1/1B3-Inhibitoren (z. B. Clarithromycin, Erythromycin, Gemfibrozil, Telithromycin) während des Behandlungszeitraums verboten sind, da sie die Pharmakokinetik (PK) von Linzagolix beeinflussen könnten - Hinzufügung von Informationen über eine kürzlich durchgeführte Phase-1-PK/PD-Studie 	Nr.	Amend. Datum	General/ Country- / Site-Specific	Amended Protocol Version and Date	01	26 Jun 2017	General	V.2.0 – 26 Jun 2017	02	18 Dec 2017	General	V.3.0 – 18 Dec 2017	03	23 May 2018	General	V.4.0 – 23 May 2018	04	30 Oct 2018	General	V.5.0 – 30 Oct 2018	05	30 Sep 2019	General	V.6.0 – 30 Sep 2019	06	10 Mar 2020	General	V.7.0 – 10 Mar 2020	07	12 May 2020	General	V.8.0 – 12 May 2020
Nr.	Amend. Datum	General/ Country- / Site-Specific	Amended Protocol Version and Date																															
01	26 Jun 2017	General	V.2.0 – 26 Jun 2017																															
02	18 Dec 2017	General	V.3.0 – 18 Dec 2017																															
03	23 May 2018	General	V.4.0 – 23 May 2018																															
04	30 Oct 2018	General	V.5.0 – 30 Oct 2018																															
05	30 Sep 2019	General	V.6.0 – 30 Sep 2019																															
06	10 Mar 2020	General	V.7.0 – 10 Mar 2020																															
07	12 May 2020	General	V.8.0 – 12 May 2020																															

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Änderung der ABT-Dosis für die Linzagolix-100-mg-Gruppe (von E2 0,5 mg/NETA 0,1 mg auf E2 1 mg/NETA 0,5 mg) - Anpassung des Ausschlusskriteriums 26, um der möglichen Verlängerung des Screeningzeitraums Rechnung zu tragen - Klärung des erforderlichen Zeitraums, in dem die Patientin nicht-hormonelle Verhütungsmittel verwenden sollte, und Ausweitung des Zeitraums, in dem die Patientin nicht schwanger werden sollte (um nicht nur den Behandlungszeitraum, sondern die gesamte Studie bis zur 76. Woche einzuschließen) - Klärung des Einschlusskriteriums 7 (bezüglich der erforderlichen Dauer der Menstruationszyklen), um zu präzisieren, dass sich dies auf die Zyklen vor dem Screening bezieht - Änderung des Abschnitts über das Ausscheiden von Patientinnen, um zu präzisieren, dass Patientinnen, die innerhalb der ersten vier Wochen der Behandlung ausscheiden, zum Zeitpunkt des Ausscheidens keine DXA-Untersuchung durchführen lassen müssen, und dass Patientinnen, die zwischen Woche 52 und Woche 64 ausscheiden, sich den für die Visiten in Woche 64 und Woche 76 angegebenen Verfahren unterziehen müssen, wenn seit ihrer letzten BMD-Messung mehr als ein Monat (statt drei) vergangen ist - Es wurde klargestellt, dass eine Eisensupplementierung auch beim Screening erfolgen sollte, falls erforderlich. - Klärung des Meldezeitraums für unerwünschte Wirkungen bei Patientinnen mit Screening-Versagen <p>Amendment 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spezifizierung, dass Patientinnen mit einem z-score ≤ -2 basierend auf der DXA am Tag 1, solche mit ALT, AST, GGT oder Gesamtbilirubin ≥ 2 mal ULN am Tag 1, solche mit mehr als 8 % Abnahme der BMD entweder am Oberschenkelhals, an der Hüfte oder an der Wirbelsäule oder einem z-score $\leq -2,5$ bei der Untersuchung in Woche 24 und solche mit Leberenzymen ≥ 2 mal ULN oder International Normalised Ratio (INR) $> 1,5$ die Studie abbrechen mussten, und dass Patientinnen, die aufgrund von DXA- oder Leberfunktionstestergebnissen an Tag 1 aus der Studie genommen wurden, ersetzt werden konnten; Festlegung einer angemessenen Nachbeobachtung für Patientinnen, die aufgrund von BMD-Verlusten aus der Studie genommen wurden. - Klärung des Zeitpunkts der Entnahme einer Endometriumbiopsie, der Mindestanforderung für die Randomisierung einer Patientin ohne zufriedenstellende Endometriumbiopsie beim Screening sowie der Abbruch-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und Nachsorgekriterien im Falle klinisch signifikanter Endometriumbiopsieergebnisse während der Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klärung des zulässigen Zeitpunkts der Untersuchung an Tag 1 in Bezug auf den Menstruationszyklus der Patientin - Klärung des Zeitpunkts für die Ultraschalluntersuchung (die vor anderen Untersuchungen durchgeführt werden muss, um die Ursache der starken Menstruationsblutung zu bestätigen) - Hinzufügung der Möglichkeit, bei der Screening-FSH-Bestimmung eine erneute Blutentnahme durchzuführen - Klärung der Definition des Begriffs „medizinische Ausgangsbedingungen“, um klarzustellen, dass dazu auch Bedingungen gehören, die bei der Vorsorgeuntersuchung vorliegen - Klärung des Zeitpunkts der IMP-Einnahme (um zu präzisieren, dass die IMP „idealerweise morgens“ und nicht „morgens“ eingenommen werden sollte) - Klärung und Hinzufügung von sekundären Wirksamkeitszielen (Inzidenz und Zeit bis zur Amenorrhoe, Auswirkung von submukösen Myomen auf den primären Endpunkt) - Klärung der Studienindikation (Bezugnahme auf schwere Menstruationsblutungen aufgrund von Myomen und nicht nur auf Myome) - Klarstellung, dass die Ergebnisse der P4-, E2- und AH-Methode (ab dem ersten Studientag) sowie die Behandlungszuweisung bis zur endgültigen Datenbanksperrung in Woche 76 verblindet bleiben sollten - Klarstellung, dass im Falle einer Tubenligatur keine Verhütungsberatung erforderlich ist - Präzisierung, dass Begleitmedikationen ab 30 Tagen vor dem Datum der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung und nicht erst ab dem Datum der Einwilligung zu erfassen sind - Streichung der Substrate von CYP2C8 und OAT3 als verbotene Arzneimittel - Änderung der statistischen Abschnitte zwecks Übereinstimmung mit dem statistischen Analyseplan - Hinzufügung eines Abschnitts, in dem die Definition und die Meldeverfahren für Protokollabweichungen dargelegt werden - Klärung der Daten, die für Patientinnen mit Screening-Versagen zu erheben sind <p>Amendment 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Einschlusskriteriums 6 (in Bezug auf die erforderliche Myomgröße), um die Möglichkeit mehrerer kleiner Myome mit einem berechneten Gebärmuttervolumen von $\geq 200 \text{ cm}^3$ einzubeziehen, die per Ultraschall dokumentiert werden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügung der EKG-Überwachung - Klärung des Einschlusskriteriums 7, um zu präzisieren, dass sich die für den Einschluss erforderliche Dauer des Menstruationszyklus auf die Zyklen vor Beginn des Screenings bezog - Klarstellung, dass die Patientinnen vor den Nüchternfettmessungen über Nacht nüchtern sein mussten - Hinzufügung einer Ultraschalluntersuchung vor dem Washout bei Patientinnen mit einer Spirale, um zu bestätigen, dass die Patientinnen das Kriterium der Myomgröße erfüllen, bevor die Spirale entfernt wird - Hinzufügung der Anweisung, dass Patientinnen, die während des Screenings 50 Tage lang keine Blutung hatten, als „Screening-Versager“ zu betrachten sind - Klarstellung, dass die Anonymität der Patientinnen sowohl von den Anbietern als auch von den Prüffärzten und Studienleitern gewahrt werden muss - Streichung der OATP1B1/1B3-Inhibitoren von der Liste der verbotenen Arzneimittel nach einer Interaktionsstudie, die keine klinisch relevante Interaktion zwischen Linzagolix und Rifampicin ergab - Verschiebung der Laktatdehydrogenase von der Liste der hämatologischen Parameter in die Liste der blutchemischen Parameter im Protokollanhang H - Angabe, dass die Eisenergänzung als Begleitmedikation im eCRF einzutragen ist - Klarstellungen zum Verfahren der informierten Zustimmung <p>Amendment 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aufnahme von pharmakokinetischer (PK) Probenahme und -Analyse in die Studie <p>Amendment 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Wortlauts und der Reihenfolge der sekundären Endpunkte und Einführung der Kategorie der rangierten sekundären Endpunkte - Klarstellung der Regeln für den Abbruch der Studienbehandlung bei Patientinnen mit erhöhten Leberfunktionstests - Klärung der Regeln für den Abbruch der Studienbehandlung und die Sicherheitsnachbeobachtung in Bezug auf BMD-Abnahme und Endometriumbiopsien - Präzisierung, dass die Patientinnen an einen Kardiologen überwiesen werden sollten, wenn der QTcF-Wert nicht innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Dosis der Studienbehandlung unter 480 ms zurückging - Klarstellung, dass das eDiary in Woche 64 deaktiviert und an den eDiary-Anbieter zurückgegeben werden muss

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Klärung der Anzahl der zu randomisierenden und zu behandelnden Patientinnen <p>Amendment 6:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügung eines Fragebogens zum Ende der Behandlung, der in Woche 52 auszufüllen ist - Klärung der Definition des Ausgangswertes. Bei Patientinnen mit mehr als zwei in Frage kommenden Menstruationszyklen zum Zeitpunkt des Screenings soll der Ausgangswert auf den beiden Zyklen basieren, die für die Aufnahme der Patientin in die Studie bewertet wurden. - Hinzufügung der Bewertung von Knochenbiomarkern - Klärung des Zeitplans für die Visite in Woche 52 <p>Amendment 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügung einer vollständigen Analyse der Daten bis zu Woche 24 - Klärung und Korrektur der Rangfolge der sekundären Endpunkte und der hierarchischen Reihenfolge, in der sie getestet werden sollen - Hinzufügung eines Abbruchkriteriums für Patientinnen mit erhöhtem Serumkalziumspiegel - Hinzufügung einer Ausnahme in Bezug auf die Klärung von Daten, die sich aus den COVID-19-Maßnahmen zur Unterbringung an Ort und Stelle ergeben - Aktualisierung der Version des Fragebogens zum Ende der Behandlung.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Die Patientin musste alle folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung 2. Prämenopausale Frau im Alter von mindestens 18 Jahren 3. Body Mass Index (BMI) $\geq 18 \text{ kg/m}^2$ 4. FSH-Wert $\leq 20 \text{ IU/L}$ 5. Myomatöse Gebärmutter < 20 Wochen oder $< 20 \text{ cm}$ von der Cervix bis zum Fundus, gemessen per Ultraschall 6. Ein Myom oder mehrere Myome mit einem Durchmesser von mindestens 2 cm (längster Durchmesser) oder mehrere kleine Myome mit einem berechneten Uterusvolumen von $\geq 200 \text{ cm}^3$, dokumentiert durch Beckenultraschall. Die Patientin hat kein Myom von mehr als 12 cm Durchmesser. 7. Menstruationszyklus ≥ 21 Tage und ≤ 40 Tage vor Beginn der Untersuchung 8. Die Patientin kann sich daran erinnern, dass sie in den letzten 6 Monaten bei der Mehrzahl der Regelblutungen abnorm starke Menstruationsblutungen (stark oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>länger als 5 Tage anhaltend) hatte. Beispiele für starke Blutungen sind (nicht beschränkt auf):</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Notwendigkeit eines doppelten Schutzes, um die Menstruationsblutung in den Griff zu bekommen; b. Menstruationsblutung, die mit dem Gefühl des „Schwallens“ oder „Überschwemmens“ einhergeht; c. Durchnässen einer Binde und/oder eines Tampons oder mehr pro Stunde für drei oder mehr aufeinanderfolgende Stunden; d. Regelmäßiges Wechseln des Tampons oder der Binde in der Nacht oder regelmäßige Verschmutzung des Bettzeugs; e. Starke Blutungen, die Arbeit, Schule oder soziale Aktivitäten beeinträchtigen. <p>9. Blutverlust von mehr als 80 ml während der ersten acht Tage von zwei Menstruationsperioden, die beim Screening mit der AH-Methode bestimmt wurden. Ein dritter Menstruationszyklus kann bewertet werden, wenn der menstruelle Blutverlust in den ersten acht Tagen des ersten Zyklus ≤ 80 ml ist.</p> <p>10. Die Patientin ist bereit, vom Sponsor bereitgestellte und mit der AH-Methode kompatible Hygieneschutzmittel (Binden oder Tampons) zu verwenden und zu sammeln.</p> <p>11. Falls die Patientin im gebärfähigen Alter ist, erklärt sie sich bereit, bis zum Ende der Studie zu verhüten. Eine der folgenden nicht-hormonellen Verhütungsmethoden muss bis 12 Wochen nach Ende der Behandlung (Woche 64) angewendet werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Sexuelle Abstinenz (routinemäßig und konsequent praktiziert) von heterosexuellem Geschlechtsverkehr. b. Partner mit einer mindestens 6 Monate vor der Studie durchgeführten Vasektomie und bestätigter Azoospermie. c. Doppelte nicht-hormonelle Barriereverhütung wie Kondom oder Diaphragma, jeweils in Kombination mit Spermizid. <p>12. Wenn die Patientin nicht gebärfähig ist, muss sie sich mindestens zwei Monate vor dem Screening einer Sterilisation mittels Tubenligatur oder Essure®-Sterilisation unterzogen haben.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schwangerschaft oder Stillzeit, oder Planung einer Schwangerschaft während der Dauer der Studie 2. Vorgeschichte von Gebärmutteroperationen, die die Studie beeinträchtigen würden: <ol style="list-style-type: none"> a. Hysterektomie oder totale Ovariektomie,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> b. Myomektomie oder Endometriumablation, Gebärmutterarterienembolisation oder MRgFUS/HIFU in den letzten 6 Monaten 3. Ausschließlich subseröse Myome (FIGO-Klassifikation Typ 7) 4. Schwerwiegender Zustand, der unabhängig von der Behandlung innerhalb von 6 Monaten eine Operation erfordert 5. Signifikanter Befund bei einer Brustuntersuchung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung, der eine Aufnahme in die Studie ausschließen würde und eine Nachbehandlung erforderlich macht 6. Innerhalb der letzten 12 Monate oder bei der Früherkennungsuntersuchung einen signifikanten Befund im PAP, der einen chirurgischen Eingriff erfordert (z. B. elektrochirurgische Schlingenentfernung (LEEP) oder Konisation des Gebärmutterhalses) 7. Klinische Vorgeschichte oder aktuelles Vorliegen eines Gebärmutter-, Gebärmutterhals-, Eierstock- oder Brustkrebs oder einer östrogenabhängigen Neoplasie 8. Vorliegen einer atypischen Hyperplasie oder eines Adenokarzinoms des Endometriums vor dem Screening oder ähnliche Läsionen in der Screening-Biopsie 9. Vorliegen eines großen Uteruspolypen (> 2 cm) oder einer anderen klinisch bedeutsamen gynäkologischen Erkrankung, die bei der transvaginalen Ultraschalluntersuchung oder der Endometriumbiopsie festgestellt wurde und die die Wirksamkeit und Sicherheit der Studie beeinträchtigen könnte. Patientinnen, bei denen in den letzten 6 Monaten vor dem Screening eine Uteruspolypektomie ohne Rezidiv durchgeführt wurde, können eingeschlossen werden. 10. Vorliegen deutlich verkalkter Myome und/oder eine verkalkte Gebärmutter, was nach Ansicht des Prüfarztes das Ansprechen auf die Behandlung beeinträchtigen würde 11. Vorliegen nicht diagnostizierter abnormer Gebärmutterblutungen. 12. Vorliegen einer dokumentierten schweren Gerinnungsstörung (z. B. Hämophilie oder Von-Willebrand-Krankheit) 13. Hämoglobinwert < 6 g/dl 14. Die Patientin hat ein In-situ-Kupfer-Intrauterinpressar (IUP) oder ein IUP mit Progestogen. Die Patientinnen können einen Monat nach Entfernung der Spirale teilnehmen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>15. Bekannte Vorgeschichte einer erfolglosen Behandlung von Uterusmyomen mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten</p> <p>16. Aus Sicht des Prüfarztes vorliegende Wahrscheinlichkeit, dass die Patientin während der Studie behandelt werden muss ODER dass sie innerhalb des angegebenen Zeitraums vor der Untersuchung mit einem der unten aufgeführten Medikamente behandelt worden ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. GnRH-Antagonisten: 3 Monate b. GnRH-Agonisten-Injektionen/3-Monats-Depot-Injektionen: 3 Monate/6 Monate c. Kombinierte Verhütungsmittel und Gestagene: 1 Monat d. Depot-Kontrazeptiva: 10 Monate e. Selektive Progesteronrezeptormodulatoren (SPRMs) und selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs): 3 Monate f. Systemische Glukokortikoid-Behandlungen bei akuten Erkrankungen (nicht als Depot): 1 Monat g. Acetylsalicylsäure, Mefenaminsäure, Antikoagulantien wie Cumarine und/oder Antifibrinolytika wie Tranexamsäure: 1 Woche h. Starke CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren, die (möglicherweise) mit dem Add-back interagieren können: 4 Wochen <ul style="list-style-type: none"> • Starke CYP3A-Induktoren <ul style="list-style-type: none"> - Carbamazepin - Enzalutamid - Mitotan - Phenytoin - Rifampin - St. John's Wort • Starke CYP3A-Inhibitoren <ul style="list-style-type: none"> - Boceprevir - Cobicistat - Conivaptan - Danoprevir und Ritonavir - Elvitegravir und Ritonavir - Grapefruitsaft - Indinavir und Ritonavir - Itraconazol - Ketoconazol - Lopinavir und Ritonavir - Paritaprevir und Ritonavir und (Ombitasvir und/oder Dasabuvir) - Posaconazol - Ritonavir - Saquinavir und Ritonavir

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Telaprevir - Tipranavir und Ritonavir - Troleandomycin - Voriconazol - Clarithromycin - Diltiazem - Idelalisib - Nefazodon - Nelfinavir <p>17. Die Patientin ist nicht bereit, orale Verhütungsmittel oder andere Sexualhormone während der Studie abzusetzen. Diese Medikamente können nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung abgesetzt werden. Die Ausgangsuntersuchungen werden mindestens 4 Wochen nach der letzten Einnahme von OC oder Sexualhormonen durchgeführt.</p> <p>18. Vorgeschichte oder akute systemische Glukokortikoidtherapie zur Behandlung chronischer Krankheiten (z. B. systemischer Lupus erythematodes (SLE), rheumatoide Arthritis)</p> <p>19. Vorliegen eines erheblichen Osteoporoserisikos, oder einer Osteoporose oder einer anderen metabolischen Knochenerkrankung</p> <p>20. ALT, AST, GGT oder Gesamtbilirubin mit ≥ 2 ULN zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>21. Bekannte positive HIV- oder Virushepatitis-Serologie vor dem Screening</p> <p>22. Vorliegen einer bekannten Erkrankung, einschließlich Befunden in der Anamnese oder in den Screening-Untersuchungen, die nach Ansicht des Prüfers ein Risiko oder eine Kontraindikation für die Teilnahme des Prüfungsteilnehmers an der klinischen Prüfung darstellt oder die die Ziele, Durchführung oder Auswertung der klinischen Prüfung beeinträchtigen könnte.</p> <p>23. Der Prüfungsteilnehmer ist aufgrund seines geistigen Zustands nicht in der Lage, Art, Umfang und mögliche Folgen der Prüfung zu verstehen, und/oder zeigt eine unkooperative Haltung.</p> <p>24. Vorgeschichte oder bekannte aktuelle (innerhalb von 12 Monaten) Probleme mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch (einschließlich Schmerzmittelmissbrauch)</p> <p>25. Kontraindikation für die E2/NETA-ABT, einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Aktive tiefe Venenthrombose, Lungenembolie oder eine Vorgeschichte dieser Erkrankungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>b. Aktive oder kürzlich (z. B. innerhalb des letzten Jahres) aufgetretene arterielle thromboembolische Erkrankung (z. B. Schlaganfall, Myokardinfarkt)</p> <p>c. Bekannte Überempfindlichkeit gegen die Inhaltsstoffe</p> <p>26. Derzeitige Teilnahme an einer klinischen Studie</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie</p> <p>124 Zentren in den Vereinigten Staaten (USA) führten das Screening durch. Davon wurden in 94 Zentren Randomisierungen und in 91 Zentren Behandlungen durchgeführt.</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Screening</u></p> <p>Die Studie begann mit einer Screening-Periode, die mindestens zwei vollständige Menstruationszyklen umfassen musste, aber einen dritten Menstruationszyklus einschließen konnte, wenn der mit der AH-Methode gemessene menstruelle Blutverlust (MBL) in den ersten 8 Tagen der ersten Menstruationsperiode aufgrund der fehlenden Einnahme von entsprechendem Hygieneschutz ≤ 80 ml war.</p> <p>Das Screening dauerte daher zwischen 6 und 17 Wochen, wobei eine eventuelle Auswaschungszeit wegen verbotener Medikamente ausgeschlossen wurde. Während dieses Zeitraums sollte die Patientin kein Studienmedikament erhalten.</p> <p>Sobald die Ergebnisse des zentralen Screening-Labors und das mit der AH-Methode gemessene MBL-Volumen vorlagen, mussten alle Ein- und Ausschlusskriterien überprüft werden. Wurde die Eignung bestätigt, sollte die Prüfstelle die Patientin kontaktieren, um ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme an der Studie zu bestätigen. Wenn die Patientin zustimmte, sollte sie im Verhältnis 1:1:1:1 zu einer der oben genannten Behandlungsgruppen zugeteilt werden.</p> <p><u>Behandlung</u></p> <p>Die Patientinnen erhielten einmal täglich Linzagolix 200 mg (zwei 100-mg-Tabletten), Linzagolix 100 mg (eine 100-mg-Tablette und eine passende Placebo-Tablette; siehe unten) oder Placebo (zwei Placebo-Tabletten), und zwar in Kombination mit entweder ABT (eine Kapsel mit E2 1,0 mg/NETA 0,5 mg) oder einem passenden Placebo (eine Placebo-Kapsel; siehe unten), das ebenfalls einmal täglich oral eingenommen werden sollte.</p> <p>Die Patientinnen, die in den Placebo-Arm randomisiert wurden, erhielten einmal täglich zwei Placebo-Tabletten, in Kombination mit einer Placebo-Kapsel, die der ABT (E2/NETA) entsprach. Placebo-Tabletten wurden auch verwendet, um die Verblindung der beiden Linzagolix-Dosierungen wie oben beschrieben aufrechtzuerhalten (Patientinnen, die auf Linzagolix 100 mg randomisiert wurden,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sollten eine Linzagolix-Tablette und eine Placebo-Tablette erhalten).</p> <p>Bei der Studienvisite in Woche 24 wurde die Hälfte der Patientinnen aus dem Placebo-Arm auf Linzagolix 200 mg mit ABT umgestellt, während die andere Hälfte im Placebo-Arm verblieb. Diese Zuteilung wurde im Rahmen der Randomisierung festgelegt, und die Behandlung sollte bis Woche 52 fortgesetzt werden.</p> <p>Ab der 24. Woche wurden alle Patientinnen in der Gruppe mit Linzagolix 200 mg ohne ABT auf Linzagolix 200 mg + ABT umgestellt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Wirksamkeit:</u></p> <p><i>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</i></p> <p>Verringerter MBL nach 24 Behandlungswochen (die letzten 28 Tage vor der Visite in Woche 24), definiert als $MBL \leq 80$ ml und ≥ 50 % Verringerung gegenüber dem Ausgangswert. Der MBL wurde mit der AH-Methode gemessen. Alle benutzten Hygieneartikel wurden an ein zentrales Labor zur Analyse und Bewertung des täglichen Blutverlusts mit einer validierten Methode geschickt.</p> <p><i>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zur Verringerung der MBL (d. h. ≤ 80 ml und ≥ 50 % Verringerung gegenüber dem Ausgangswert) bis Woche 24 - Amenorrhoe in Woche 24 - Zeit bis zur Amenorrhoe bis Woche 24 - Anzahl der Tage mit Uterusblutungen während des letzten 28-Tage-Intervalls vor Woche 24 - Hb-Werte in Woche 24 in einer vorab spezifizierten Gruppe anämischer Patientinnen - Zeit bis zur Verringerung der MBL (d. h. ≤ 80 ml und ≥ 50 % Verringerung gegenüber dem Ausgangswert) bis Woche 52 - Amenorrhoe in Woche 52 - Zeit bis zur Amenorrhoe bis Woche 52 - Anzahl der Tage mit Uterusblutungen für jedes 28-Tage-Intervall bis Woche 52 - Hb-Werte in den Wochen 12, 36, 52 und 64 in einer vordefinierten Gruppe von anämischen Patientinnen - Schmerzen gemessen mit einer numerischen Bewertungsskala (NRS) in den Wochen 12, 24, 36, 52 und 64 - Tatsächlicher Blutverlust (in ml) für jedes 28-Tage-Intervall bis Woche 52 - Reduzierter MBL (definiert als $MBL \leq 80$ ml und ≥ 50 % Reduktion vom Ausgangswert) für jedes 28-Tage-Intervall bis Woche 52

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Symptomschweregrad (Fragebogen zu Uterusmyom assoziierten Symptomen und gesundheitsbezogener Lebensqualität (UFS-QoL)) in den Wochen 12, 24, 36, 52 und 64 - Ergebnisse des Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (UFS-QoL) in den Wochen 12, 24, 36, 52 und 64 - Lebensqualität gemessen mit dem EuroQoL 5-Dimensionen-Fragebogen (EQ-5D-5L) in den Wochen 12, 24, 36, 52 und 64 - PGI-I in den Wochen 12, 24, 36, 52 und 64 - Myomvolumen (Uterusmyom) in den Wochen 12, 24, 36, 52 und 64 - Gebärmuttervolumen in den Wochen 12, 24, 36, 52 und 64 - Auswirkung von submukösen Myomen (FIGO-Klassifizierung zu Beginn der Studie von 0, 1 oder 2) auf den primären Wirksamkeitsendpunkt <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bewertung der BMD mittels DXA für Oberschenkelhals, Hüfte und Wirbelsäule in den Wochen 24, 52 und 76 - Häufigkeit und Schweregrad von TEAEs - Alle klinisch bedeutsamen Veränderungen der klinischen Laborwerte: Hämatologie, Gerinnungsparameter, Chemie, Lipide und Serumhormone - Alle pathologischen Veränderungen des Endometriums im Vergleich zum Ausgangswert, die anhand der Histologie von Endometriumbiopsien in den Wochen 24 und 52 beurteilt wurden - Veränderung eines anderen Sicherheitsparameters gegenüber dem Ausgangswert, einschließlich Gewicht, Vitalparameter, EKG, gynäkologische Beurteilung, Brustbeurteilung und Endometriumdicke
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Protokoll-Amendments Amendment 2: <ul style="list-style-type: none"> - Klärung und Hinzufügung von sekundären Wirksamkeitszielen (Inzidenz und Zeit bis zur Amenorrhoe, Auswirkung von submukösen Myomen auf den primären Endpunkt)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geplante Stichprobe von etwa 500 Patientinnen basierte in erster Linie auf der Gesamtzahl der exponierten Patientinnen, die für die Arzneimittelzulassung erforderlich sind. In Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt wäre unter der Annahme einer Ansprechrate von 30 % im Placebo-Arm und einer Ansprechrate von 70 % im aktiven Arm, basierend auf Daten aus einer ähnlichen Studie/einem ähnlichen Präparat, eine konservative Anzahl von 64 Patientinnen pro

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsgruppe erforderlich, um mindestens 90 % Power für die Widerlegung aller Vergleiche zwischen der Linzagolix-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu erhalten, die jeweils separat mit einem Bonferroni-korrigierten Typ-I-Fehler von 0,0125 (0,05 geteilt durch 4) getestet wurden. Es wurde erwartet, dass eine größere Stichprobengröße als 64 Patientinnen pro Studienarm dazu beitragen würde, den Erfolg des gesamten klinischen Programms zu gewährleisten, da die überlegene Wirksamkeit in zwei unabhängigen Studien und möglicherweise für zusätzliche sekundäre Endpunkte nachgewiesen werden muss, sowie zur angemessenen Bewertung der Sicherheitsendpunkte (z. B. BMD-Veränderung) beitragen würde.</p>
7b	<p>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p>	<p>Die Patientinnen wurden darüber informiert, dass sie das Recht hatten, jederzeit aus der Studie auszusteigen, ohne dass dadurch ihre medizinische Versorgung beeinträchtigt werden würde, und dass sie nicht verpflichtet waren, ihre Gründe anzugeben. Der Prüfarzt konnte eine Patientin jederzeit aus der Studie ausschließen, wenn er der Ansicht war, dass dies in ihrem besten Interesse lag. Darüber hinaus konnte der Sponsor beschließen, die Studie aus Sicherheits-, ethischen, Compliance- oder anderen Gründen vorübergehend oder endgültig abubrechen. In diesem Fall konnte die Teilnahme der Patientin vorzeitig beendet werden, ohne dass sie um ihre Zustimmung gebeten wurde.</p> <p>Die Teilnahme einer Patientin konnte aus den folgenden Gründen abgebrochen werden</p> <p><i>Mangelnde Wirksamkeit:</i></p> <p>Der Grund für den Abbruch war als „Wunsch der Patientin“ zu vermerken, wenn die mangelnde Wirksamkeit ausschließlich auf die Meinung der Patientin zurückzuführen war. Die Einzelheiten waren im eCRF-Ausgangsformular anzugeben.</p> <p><i>Unerwünschtes Ereignis:</i></p> <p>Dazu gehören klinisch bedeutsame neue oder sich verschlechternde bestehende Zustände, die vom Prüfer beurteilt werden und im eCRF-Formular für unerwünschte Ereignisse zu dokumentieren sind.</p> <p><i>Antrag der Patientin:</i></p> <p>Dazu gehören der Widerruf der Einwilligung, der Umzug der Patientin, Terminkonflikte usw. Die Einzelheiten sind im eCRF-Ausgangsformular zu vermerken.</p> <p><i>Protokollverstoß:</i></p> <p>Dazu gehören schwerwiegende Verstöße gegen das Protokoll, die die Sicherheit des Prüfungsteilnehmers beeinträchtigen könnten. Die Einzelheiten waren im eCRF-Ausgangsformular anzugeben.</p> <p><i>Verlust der Nachbeobachtung:</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Bemühungen zur Kontaktaufnahme mit der Patientin (zwei Telefonanrufe und ein Einschreiben mit Rückschein) waren im Kommentarteil des eCRF-Ausgangsformulars zu dokumentieren.</p> <p><i>Schwangerschaft:</i></p> <p>Patientinnen, die der Studienbehandlung ausgesetzt waren und während des Behandlungszeitraums schwanger wurden, mussten sofort aus der Behandlung genommen werden. Schwangerschaften, die der Studienbehandlung ausgesetzt waren und/oder vor der Visite in Woche 64 begannen (oder bis zu 4 Wochen nach Abbruch der Behandlung im Falle eines vorzeitigen Abbruchs), waren hinsichtlich der Schwangerschaft und der Neugeborenen bei der Geburt weiter zu verfolgen. Jede Schwangerschaft war mit dem Schwangerschaftsüberwachungsformular zu melden (siehe Abschnitt 8.6 des Protokolls (Anhang 16.1.1)).</p> <p><i>Sonstiges:</i></p> <p>Dieser Grund sollte nur verwendet werden, wenn der Grund für den Abbruch nicht durch eine andere Kategorie besser beschrieben wurde. Einzelheiten sollten im Kommentarteil des eCRF-Ausgangsformulars angegeben werden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Für die Randomisierung wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste verwendet, die eine zufällige Zuteilung der Behandlung gemäß einer permutierten, nach Ethnie stratifizierten Blockrandomisierung vorsah und mit der FlexRandomizer-Software (Cytel Inc., Boston, MA, USA) erstellt wurde.</p> <p>Die Patientinnen wurden mit Hilfe eines zentralisierten IWRS einer der fünf Behandlungsgruppen im Verhältnis 1 (0,5, 0,5):1:1:1:1 zugeteilt.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Ethnie stratifiziert, um eine gleichmäßige Vertretung schwarzer Frauen in allen Behandlungsarmen zu gewährleisten.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Für die Randomisierung wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste verwendet, die eine zufällige Zuteilung der Behandlung gemäß einer permutierten, nach Ethnie stratifizierten Blockrandomisierung vorsah und mit der FlexRandomizer-Software (Cytel Inc., Boston, MA, USA) erstellt wurde. Die Patientinnen wurden mit Hilfe eines zentralisierten IWRS einer der fünf Behandlungsgruppen im Verhältnis 1 (0,5, 0,5):1:1:1:1 zugeteilt.</p> <p>Die Zuteilung zur Behandlung sollte für den Prüfer und die Patientin bis zur endgültigen Sperrung der Datenbank in Woche 76 verblindet bleiben. Der Sponsor wurde in Woche 24 entblindet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Sobald die Eignung bestätigt war, wurden die Patientinnen mit Hilfe eines zentralisierten IWRS einer der fünf Behandlungsgruppen im Verhältnis 1 (0,5, 0,5):1:1:1:1 zugeteilt. Für die Randomisierung wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste verwendet, die eine zufällige Zuteilung der Behandlung gemäß einer permutierten, nach Ethnie stratifizierten Blockrandomisierung vorsah und mit der FlexRandomizer-Software (Cytel Inc., Boston, MA, USA) erstellt wurde. Die Zuteilung zur Behandlung sollte für den Prüfer und die Patientinnen bis zur endgültigen Sperrung der Datenbank in Woche 76 verblindet bleiben. Der Sponsor wurde in Woche 24 entblindet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die vollständige Analyse der Daten aus Woche 24 sollte durchgeführt werden, nachdem alle Patientinnen Woche 24 abgeschlossen oder die Studie beendet hatten. Der Sponsor und das Studienteam sollten vollständig entblindet werden, nachdem alle Patientinnen den ersten Behandlungszeitraum (Woche 24) abgeschlossen hatten und die Datenbank gesperrt worden war. Es sollten jedoch alle Anstrengungen unternommen werden, um den Prüfärzten und die Patientinnen bis zum Abschluss der Studie vollständig zu verblinden. Daher werden die Behandlungszuweisung, die individuellen P4- und E2-Werte, die Serumspiegel von Linzagolix und die AH-Ergebnisse (ab dem ersten Studientag) den Prüfärzten und den Patientinnen bis zur endgültigen Sperrung der Datenbank in Woche 76 nicht mitgeteilt. Die Verblindung einer einzelnen Patientin sollte nur in Notfällen unterbrochen werden, wenn die Kenntnis der zugewiesenen Behandlung für die klinische Behandlung wesentlich war. Der Prüfer konnte die Verblindung eines Prüfungsteilnehmers mit Hilfe des IWRS unterbrechen, was eine sofortige Entblindung ermöglichte. Bei Zweifeln darüber, ob eine sofortige Entblindung notwendig war, musste der Prüfer den Sponsor kontaktieren, bevor er die Verblindung der Studie aufhob. Wenn ein SUE gemeldet wurde, konnte der ObsEva-Beauftragte für Pharmakovigilanz die Verblindung der betroffenen Patientin aufheben. Falls zutreffend, würde allen Prüfärzten gemäß den Vorschriften ein beschleunigter Bericht zugesandt werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo-Präparate wurden sowohl für das Prüfpräparat (Linzagolix) als auch für die ABT (E2/NETA) verwendet. Placebo wurde auch zur Aufrechterhaltung der Verblindung für die Linzagolix-Dosierungen verwendet: Patientinnen, die randomisiert auf 200 mg Linzagolix eingestellt waren, erhielten bei jeder Verabreichung 2 Tabletten Linzagolix, während

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>diejenigen, die randomisiert auf 100 mg Linzagolix eingestellt waren, eine Placebo-Tablette und eine Tablette Linzagolix erhielten und diejenigen, die randomisiert auf Placebo eingestellt waren, 2 Placebo-Tabletten erhielten.</p> <p>Die Placebo-Tabletten (passend zu Linzagolix) und -Kapseln (passend zu E2/NETA) sahen genauso aus wie die entsprechenden Wirkstoffe und waren auf die gleiche Weise verpackt; aus der Verpackung und Beschriftung ging nicht hervor, ob eine Packung Wirkstoffe oder Placebos enthielt.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Post hoc Berechnungen für das Nutzendossier:</p> <p><i>Binäre/kategorische Endpunkte</i> werden mit Hilfe von Odds Ratio, Risk Ratio und absoluter Risikodifferenz und den entsprechenden zweiseitigen 95 %-KI stratifiziert nach Randomisierungsfaktor Ethnie (schwarz oder afroamerikanisch vs. andere) analysiert. Für die Berechnung der KI für die Risikodifferenz wird die Newcombe-Methode verwendet. Für das Risikoverhältnis werden p-Werte (auf der Grundlage des Chi-Quadrat-Tests für mehr als fünf Fälle, für weniger als fünf Fälle auf der Grundlage des exakten Fisher-Tests) angegeben.</p> <p>Die <i>Zeit bis zum Ereignis</i> wird durch den p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests und die stratifizierte Hazard Ratio zusammen mit den entsprechenden zweiseitigen Konfidenzintervallen aus dem Cox Proportional Hazard Modell ohne Interaktion unter Verwendung des Randomisierungsstratifikationsfaktors Ethnie (schwarz oder afroamerikanisch vs. andere) analysiert.</p> <p><i>Kontinuierliche Endpunkte</i> werden mit Hilfe der MMRM-Analyse unter Einbeziehung aller Messungen im Zeitverlauf analysiert. Das Modell enthält den Endpunkt als Antwortvariable, die Ethnie (schwarz oder afroamerikanisch vs. andere), die Behandlung, die Visite, die Interaktion <i>Behandlung*Visite</i> und den Ausgangswert als erklärende Variable sowie die Patientennummer als ID-Variable für wiederholte Messungen enthalten. Als Kovarianzstruktur wird eine zusammengesetzte Symmetrie angenommen.</p> <p>Ein <i>kontinuierlicher Endpunkt mit nur einer Post-Baseline-Messung</i> wird mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert. Das Modell enthält den Endpunkt als Antwortvariable und die Rasse (schwarz oder afroamerikanisch vs. andere), die Behandlung und den Basislinienwert als erklärende Variablen.</p> <p>Für den Endpunkt „Anzahl der Blutungstage für jedes 28-Tage-Intervall“ wird zusätzlich eine Häufigkeitstabelle mit Prozentangaben vorgelegt. Die Kategorien werden als „0 Tage“, „1-5 Tage“ und „mehr als 5 Tage“ angegeben. Für den Endpunkt „Veränderungen des PGI-I“ erfolgt keine Berechnung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, da die Variable selbst eine Veränderung gegenüber dem Ausgangswert darstellt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Weitere Analysen für den primären Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Completer: Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde für diejenigen Patientinnen wiederholt, die die Studie zu Studienende regulär abgeschlossen hatten. • Sensitivitätsanalyse 1: Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurde eine Sensitivitätsanalyse mit zwei Imputationsmethoden durchgeführt, um die Robustheit der Analyseergebnisse unter alternativen Annahmen in Bezug auf fehlende Daten zu überprüfen. <ul style="list-style-type: none"> ○ Wenn eine Patientin im eDiary menstruelle Blutungen für einen Tag vermerkte, an dem keine AH-Daten gemeldet wurden (d. h., es wurden keine Hygieneartikel an das Labor geschickt), wurde in der Analyse der mittlere tägliche MBL-Wert aus den Blutungstagen während der beiden Screening-Perioden verwendet. ○ Wenn eine Patientin das eDiary für einen Tag nicht oder nicht vollständig ausfüllte (fehlender Eintrag) und keine AH-Daten gemeldet wurden, so wurde der entsprechende tägliche MBL-Wert als Mittelwert des täglichen MBL-Wertes über das vorangegangene 28-Tage-Intervall für diese Testperson berechnet, einschließlich der Tage mit und ohne Blutung. • Sensitivitätsanalyse 2: Eine zweite Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich zur Sensitivitätsanalyse 1 durchgeführt. <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle Patientinnen, die die Behandlung vor Studienende abbrachen, wurden als Non-Responder betrachtet. Ausgenommen sind die Patientinnen, deren Abbruchuntersuchung in der letzten Behandlungswoche stattfand. Bei allen anderen Patientinnen wird das retrograde 28-Tage-Intervall berücksichtigt. Alle Patientinnen, die in diesem Intervall keine Hygieneschutzmittel zurückgegeben haben und bei denen gleichzeitig im eDiary der tägliche Blutungsfragebogen nicht ausgefüllt ist, gelten als Non-Responder. ○ Für alle anderen Patientinnen gelten die gleichen Imputationsregeln wie in Sensitivitätsanalyse 1. <p>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt und für Amenorrhoe, Zeit bis zur Amenorrhoe und Knochenmineraldichte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ethnie: schwarz oder afroamerikanisch; andere.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zykluslänge: basierend auf der durchschnittlichen Dauer der Menstruationszyklen vor der Untersuchung: kurz (≤ 28 Tage); lang (> 28 Tage). • Blutungsschwere: Das obere Quartil (Q3) des Ausgangswertes des MBL des FAS wurde zur Definition übermäßig starker Menstruationsblutungen herangezogen. FIGO-Klassifikation: 0, 1 oder 2 bei einem oder mehreren Myomen. • Myomgröße: ein Myom oder mehr mit einem Durchmesser von mindestens 2 cm (längster Durchmesser); mehrere kleine Myome und ein berechnetes Gebärmuttervolumen $\geq 200 \text{ cm}^3$.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n = 574 randomisiert b) n = 526 behandelt (SAF) c) n = 511 primäre Auswertungspopulation (FAS) mit n = 346 als Completer-Population bis Woche 24
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Verlorene und ausgeschlossene Patienten ggf. mit Angabe von Gründen nach Randomisierung bis Tag 1, n = 48:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 10 • Lost to follow-up n = 8 • Unerwünschtes Ereignis n = 3 • Protokollverletzung n = 2 • Schwangerschaft n = 1 • Andere n = 23 • Fehlend n = 1 <p>Verlorene und ausgeschlossene Patienten an Tag 1, n = 15:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verletzung des Ausschlusskriteriums 19 (<i>risk of osteoporosis, or history of osteoporosis or other metabolic bone disease</i>) oder 20 (<i>ALT, AST, GGT, or total bilirubin > 2 × ULN</i>)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verlorene und ausgeschlossene Patienten ggf. mit Angabe von Gründen im FAS bis Woche 24:</p> <p><i>Placebo, n = 37</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 14 • Lost to follow-up n = 9 • Unerwünschtes Ereigniss n = 7 • Andere n = 7 <p><i>Linzagolix 100 mg, n = 39</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 10 • Lost to follow-up n = 11 • Unerwünschtes Ereignis n = 3 • Fehlende Wirksamkeit n = 2 • Andere n = 3 <p><i>Linzagolix 100 mg + ABT, n = 41</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 22 • Lost to follow-up n = 4 • Unerwünschtes Ereignis n = 7 • Fehlende Wirksamkeit n = 2 • Andere n = 6 <p><i>Linzagolix 200 mg, n = 27</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 8 • Lost to follow-up n = 4 • Unerwünschtes Ereignis n = 8 • Fehlende Wirksamkeit n = 1 • Schwangerschaft n = 1 • Andere n = 5 <p><i>Linzagolix 200 mg + ABT, n = 31</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 15 • Lost to follow-up n = 5 • Unerwünschtes Ereignis n = 6 • Fehlende Wirksamkeit n = 1 • Protokollabweichungen n = 1 • Andere n = 3 <p>Verlorene und ausgeschlossene Patienten ggf. mit Angabe von Gründen im FAS bis Woche 52:</p> <p><i>Placebo, n = 10</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Wirksamkeit n = 1 • Lost to follow-up n = 5 • Andere n = 3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hatte die Woche 52 Studienvisite im eCRF, beendete die Behandlung jedoch >7 Tage vor Woche 52, n = 1 <p><i>Placebo → Linzagolix 200 mg + ABT, n = 15</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Wirksamkeit n = 1 • Anfrage der Patientin n = 7 • Unerwünschtes Ereignis n = 2 • Lost to follow-up n = 1 • Protokollverletzer n = 1 • Andere n = 2 • Hatte die Woche 52 Studienvisite im eCRF, beendete die Behandlung jedoch >7 Tage vor Woche 52, n = 1 <p><i>Linzagolix 100 mg, n = 17</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 4 • Lost to follow-up n = 2 • Unerwünschtes Ereignis n = 1 • Andere n = 5 • Hatte die Woche 52 Studienvisite im eCRF, beendete die Behandlung jedoch >7 Tage vor Woche 52, n = 5 <p><i>Linzagolix 100 mg + ABT, n = 25</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 6 • Lost to follow-up n = 5 • Unerwünschtes Ereignis n = 5 • Andere n = 5 • Hatte die Woche 52 Studienvisite im eCRF, beendete die Behandlung jedoch >7 Tage vor Woche 52, n = 3 • Hatte keinen <i>End of Treatment</i> zu Woche 52 Status im CRF n = 1 <p><i>Linzagolix 200 mg, n = 36</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 10 • Lost to follow-up n = 6 • Unerwünschtes Ereignis n = 8 • Fehlende Wirksamkeit n = 1 • Andere n = 4 • Hatte die Woche 52 Studienvisite im eCRF, beendete die Behandlung jedoch >7 Tage vor Woche 52, n = 6 • Hatte keinen <i>End of Treatment</i> zu Woche 52 Status im CRF n = 1 <p><i>Linzagolix 200 mg + ABT, n = 23</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 7

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Lost to follow-up n = 4 • Andere n = 2 • Hatte die Woche 52 Studienvisite im eCRF, beendete die Behandlung jedoch >7 Tage vor Woche 52, n = 10 <p>Verlorene und ausgeschlossene Patienten ggf. mit Angabe von Gründen im FAS bis Woche 76:</p> <p><i>Placebo, n = 2</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 1 • Protokollverletzer n = 1 <p><i>Placebo → Linzagolix 200 mg + ABT, n = 2</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 1 • Lost to follow-up n = 1 <p><i>Linzagolix 100 mg, n = 9</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 5 • Lost to follow-up n = 3 • Andere n = 1 <p><i>Linzagolix 100 mg + ABT, n = 6</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 2 • Lost to follow-up n = 4 <p><i>Linzagolix 200 mg, n = 6</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 2 • Lost to follow-up n = 3 • Andere n = 1 <p><i>Linzagolix 200 mg + ABT, n = 10</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 7 • Lost to follow-up n = 1 • Andere n = 2
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studiendauer insgesamt: 52 Wochen</p> <p>Datum des Einschlusses der ersten Patientin: 24. Mai 2017</p> <p>Datum des Abschlusses von Woche 24 der letzten Patientin: 14. April 2020</p> <p>Datum des Abschlusses von Woche 76 der letzten Patientin: 25. März 2021</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nach Abschluss der letzten Patientin beendet.
<p>A: nach CONSORT 2010.</p> <p>ABT: Add-back-Therapie; AH: alkalisches Hämatin; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANCOVA: Kovarianzanalyse; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMD: Knochenmineraldichte; cm: Zentimeter; COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; CYP: Cytochrom P; dl: Deziliter; DXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie; eCRF: <i>electronic Case Report Form</i>; eDiary: elektronisches Tagebuch; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level; E2: Estradiol; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; FIGO: <i>International Federation of Gynaecology and Obstetrics</i>; g: Gramm; GGT: Gamma-Glutamyl-Transpeptidase; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes Hormon; Hb: Hämoglobin; HIFU: hochintensiver fokussierter Ultraschall; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; ID: Identifikation; IMP: Studienmedikation; INR: <i>International Normalised Ratio</i>; IU: internationale Einheit; IUP: In-situ-Kupfer-Intrauterinpressar; IWRS: <i>Interactive Web Response System</i>; KI: Konfidenzintervall; kg: Kilogramm; l: Liter; LEEP: elektrochirurgische Schlingenentfernung; m: Meter; MA: Massachusetts; MBL: menstrueller Blutverlust; mg: Milligramm; ml: Milliliter; ms: Millisekunden; MRgFUS: Magnetresonanztomographie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeated Measurements</i>; n: Anzahl der Patientinnen; NETA: Norethisteronacetat; NRS: numerische Bewertungsskala; OAT: Organo-Anion-Transporter; OC: orale Kontrazeption; QTcF: QT Fridericia-Korrekturformel frequenzkorrigierte QT-Zeit; PAP: Papanicolaou-Abstrich; PD: Pharmakodynamik; PGI-I: <i>Patient Global Impression of Improvement</i>; PK: Pharmakokinetik; P4: Progesteron; SAF: <i>Safety Analysis Set</i>; SERM: Selektiver Estrogenrezeptormodulator; SLE: systemischer Lupus erythematodes; SPRM: Selektiver Progesteronrezeptormodulator; TEAE: Unerwünschtes Ereignis, das unter Behandlung auftrat; UFS-QoL: <i>Uterine Fibroid Quality of Life</i>; ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; z. B: zum Beispiel.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

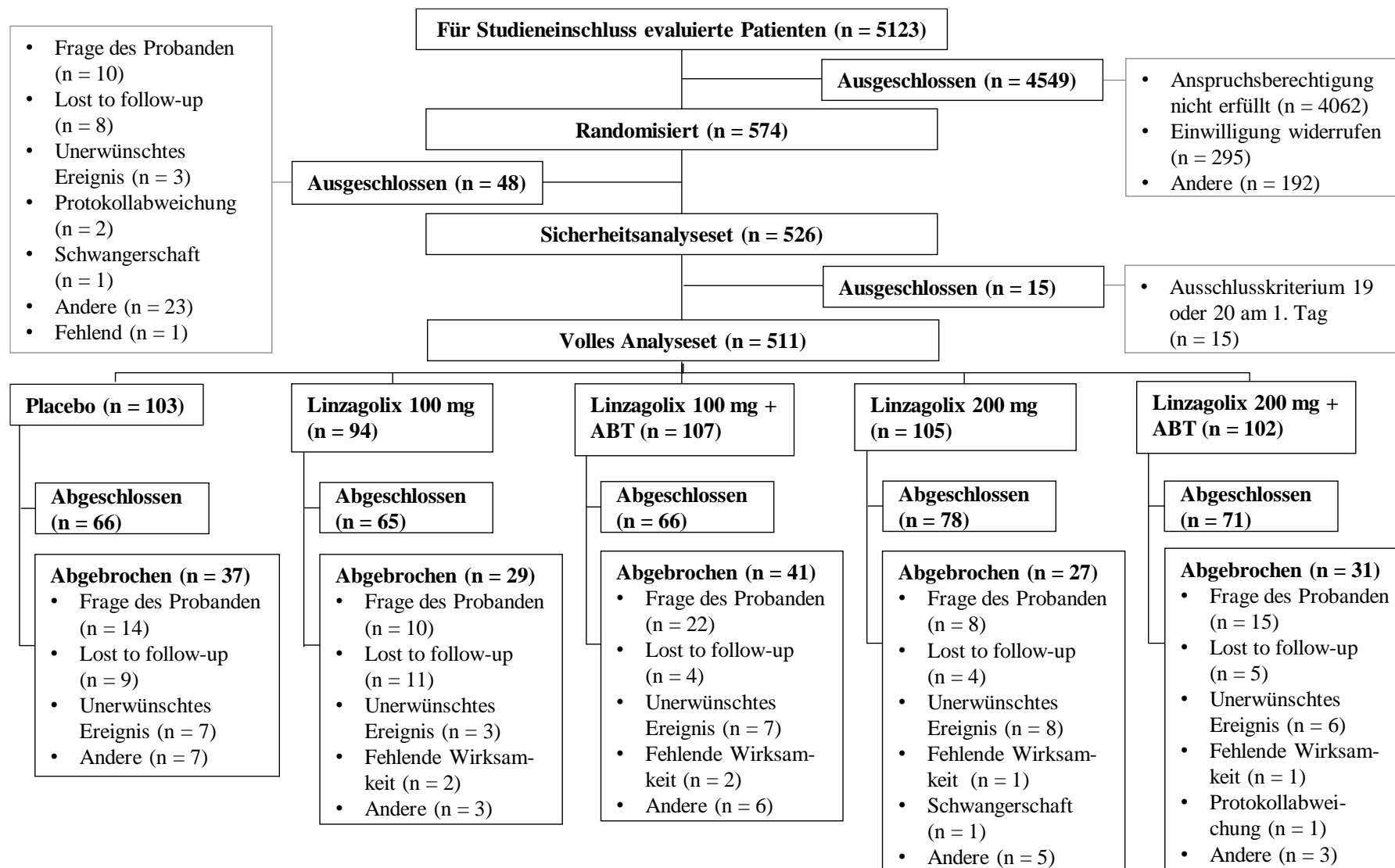


Abbildung 4-36: Flow-Chart der Studie PRIMROSE 1 zu Woche 24

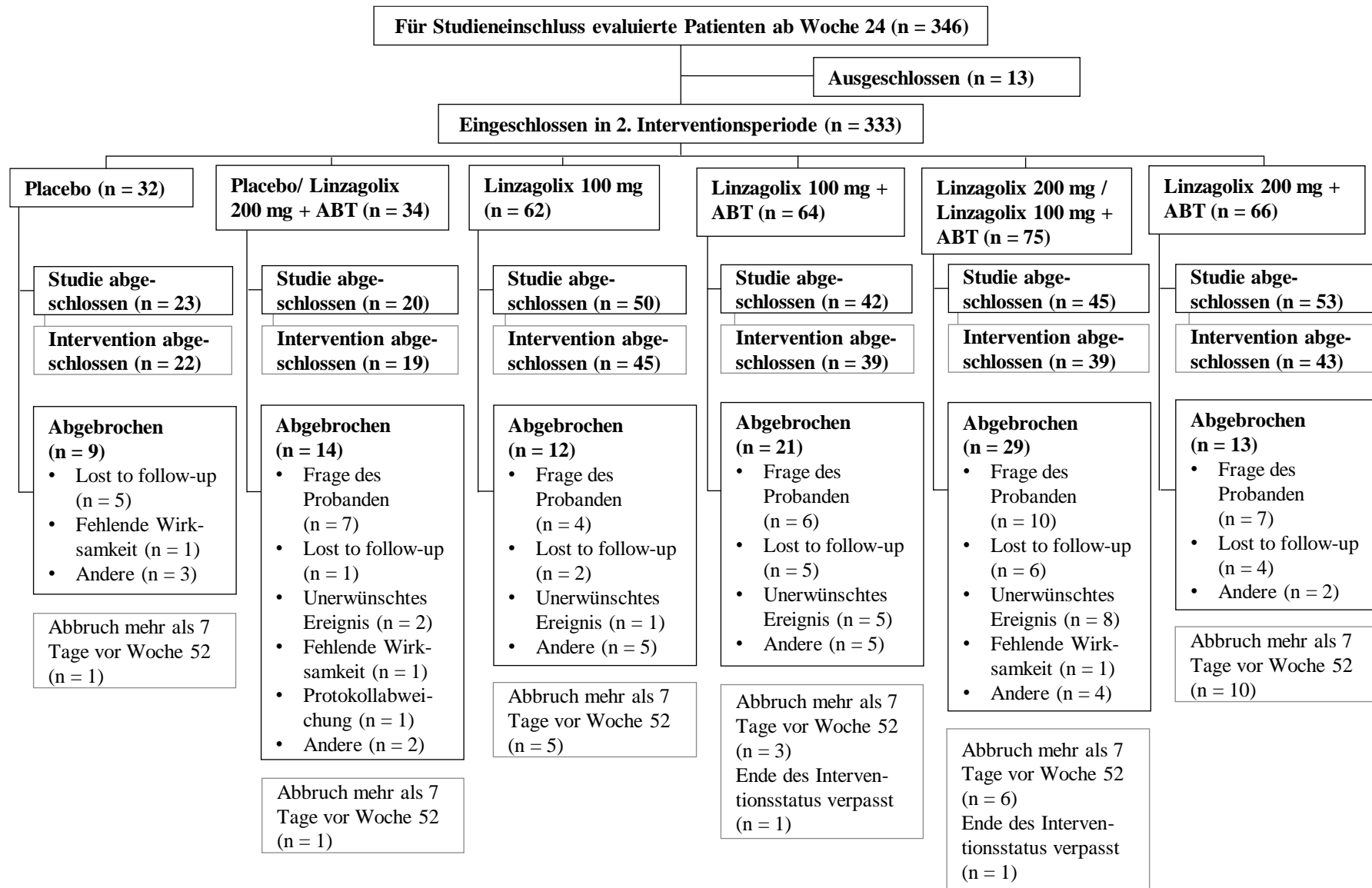


Abbildung 4-37: Flow-Chart der Studie PRIMROSE 1 zu Woche 52

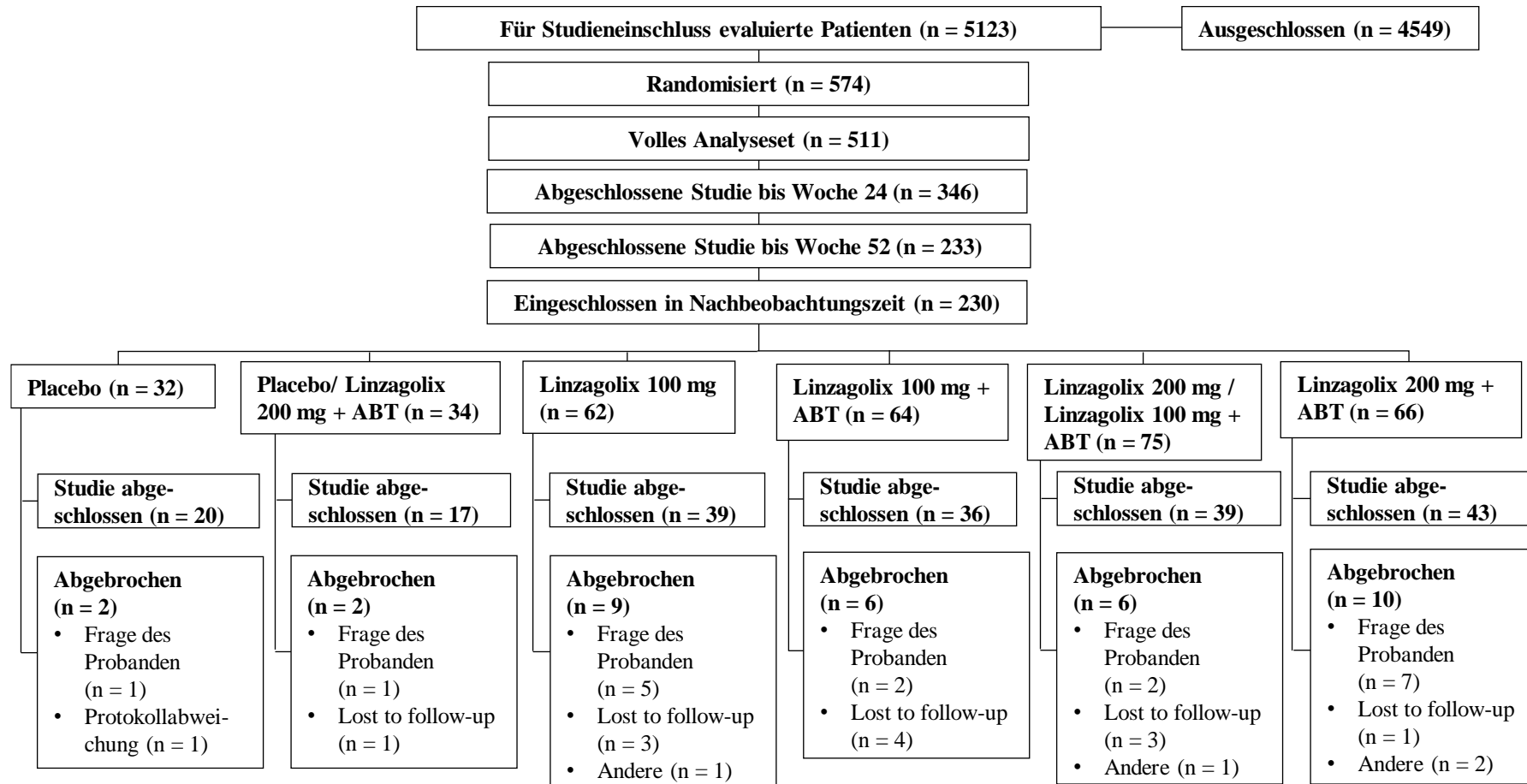


Abbildung 4-38: Flow-Chart der Studie PRIMROSE 1 zu Woche 76

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PRIMROSE 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																
Studienziel																																																		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der täglichen oralen Verabreichung von Linzagolix allein und in Kombination mit einer ABT zur Behandlung von schweren Menstruationsblutungen im Zusammenhang mit Uterusmyomen bei prämenopausalen Frauen																																																
Methoden																																																		
3	Studiendesign																																																	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign</p> <p>Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1:1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo (Placebo linzagolix + Placebo E2/NETA) • Linzagolix 100 mg (linzagolix 100 mg + Placebo E2/NETA) • Linzagolix 100 mg + ABT (linzagolix 100 mg + E2 1 mg/NETA 0,5 mg) • Linzagolix 200 mg (linzagolix 200 mg + Placebo E2/NETA) • Linzagolix 200 mg + ABT (linzagolix 200 mg + E2 1 mg/NETA 0,5 mg) 																																																
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nr.</th> <th>Amend. Datum</th> <th>General/ Country-/ Site-Specific</th> <th>Amended Protocol Version and Date</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>01</td> <td>07 Jun 2017</td> <td>Latvia</td> <td>V.1.1 – 07 Jun 2017</td> </tr> <tr> <td>02</td> <td>22 Jun 2017</td> <td>General (excl. Latvia)</td> <td>V.2.0 – 22 Jun 2017</td> </tr> <tr> <td>03</td> <td>29 Jun 2017</td> <td>Latvia</td> <td>V.2.1 – 29 Jun 2017</td> </tr> <tr> <td>04</td> <td>18 Dec 2017</td> <td>General (excl. Latvia)</td> <td>V.3.0 – 18 Dec 2017</td> </tr> <tr> <td>05</td> <td>18 Dec 2017</td> <td>Latvia</td> <td>V.3.1 – 18 Dec 2017</td> </tr> <tr> <td>06</td> <td>28 May 2018</td> <td>General (excl. Latvia)</td> <td>V.4.0 – 28 May 2018</td> </tr> <tr> <td>07</td> <td>28 May 2018</td> <td>Latvia</td> <td>V.4.1 – 28 May 2018</td> </tr> <tr> <td>08</td> <td>08 Jun 2018</td> <td>Romania</td> <td>V.4.2 – 08 Jun 2018</td> </tr> <tr> <td>09</td> <td>04 Oct 2019</td> <td>General (excl. Latvia)</td> <td>V.5.0 – 04 Oct 2019 (submitted only in USA)</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>27 Nov 2019</td> <td>General (excl. Latvia)</td> <td>V.6.0 – 27 Nov 2019 (amend. 9 + 10 for General excl. USA, Latvia and Romania)</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>27 Nov 2019</td> <td>Latvia</td> <td>V.6.2 – 27 Nov 2019 for Romania (amendment 09 + 10) V.6.1 – 12 May 2020</td> </tr> </tbody> </table> <p>Amendment 1:</p>	Nr.	Amend. Datum	General/ Country-/ Site-Specific	Amended Protocol Version and Date	01	07 Jun 2017	Latvia	V.1.1 – 07 Jun 2017	02	22 Jun 2017	General (excl. Latvia)	V.2.0 – 22 Jun 2017	03	29 Jun 2017	Latvia	V.2.1 – 29 Jun 2017	04	18 Dec 2017	General (excl. Latvia)	V.3.0 – 18 Dec 2017	05	18 Dec 2017	Latvia	V.3.1 – 18 Dec 2017	06	28 May 2018	General (excl. Latvia)	V.4.0 – 28 May 2018	07	28 May 2018	Latvia	V.4.1 – 28 May 2018	08	08 Jun 2018	Romania	V.4.2 – 08 Jun 2018	09	04 Oct 2019	General (excl. Latvia)	V.5.0 – 04 Oct 2019 (submitted only in USA)	10	27 Nov 2019	General (excl. Latvia)	V.6.0 – 27 Nov 2019 (amend. 9 + 10 for General excl. USA, Latvia and Romania)	11	27 Nov 2019	Latvia	V.6.2 – 27 Nov 2019 for Romania (amendment 09 + 10) V.6.1 – 12 May 2020
Nr.	Amend. Datum	General/ Country-/ Site-Specific	Amended Protocol Version and Date																																															
01	07 Jun 2017	Latvia	V.1.1 – 07 Jun 2017																																															
02	22 Jun 2017	General (excl. Latvia)	V.2.0 – 22 Jun 2017																																															
03	29 Jun 2017	Latvia	V.2.1 – 29 Jun 2017																																															
04	18 Dec 2017	General (excl. Latvia)	V.3.0 – 18 Dec 2017																																															
05	18 Dec 2017	Latvia	V.3.1 – 18 Dec 2017																																															
06	28 May 2018	General (excl. Latvia)	V.4.0 – 28 May 2018																																															
07	28 May 2018	Latvia	V.4.1 – 28 May 2018																																															
08	08 Jun 2018	Romania	V.4.2 – 08 Jun 2018																																															
09	04 Oct 2019	General (excl. Latvia)	V.5.0 – 04 Oct 2019 (submitted only in USA)																																															
10	27 Nov 2019	General (excl. Latvia)	V.6.0 – 27 Nov 2019 (amend. 9 + 10 for General excl. USA, Latvia and Romania)																																															
11	27 Nov 2019	Latvia	V.6.2 – 27 Nov 2019 for Romania (amendment 09 + 10) V.6.1 – 12 May 2020																																															

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Einschlusskriteriums #12 zur Verlängerung des Zeitraums, nach dem ein Screening mit ESSURE durchgeführt werden kann - Klärung und Verlängerung des erforderlichen Zeitraums, in dem die Patientin nicht-hormonelle Verhütungsmittel anwenden und nicht schwanger werden darf - Hinzufügung eines Schwangerschaftstests bei der Studienvisite in Woche 76, nachfolgend zur Verlängerung des Zeitraums der praktizierten Empfängnisverhütung bis zu Woche 76 - Hinzufügung von Telefonanrufen und monatlichen Schwangerschaftstests zu Hause - Streichung der Möglichkeit, eine Patientin vor Erhalt der Ergebnisse der Endometriumbiopsie zu randomisieren - Hinzufügung des Kriteriums des vorzeitigen Abbruchs aufgrund eines Verlusts der Knochenmineraldichte in die Abbruchkriterien des Abschnitts 6.6.2.1 (bereits vorhanden im Abschnitt 6.4.5 über die Knochenmineraldichte) <p>Amendment 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein dritter Menstruationszyklus kann beim Screening beurteilt werden, wenn der menstruelle Blutverlust in den ersten acht Tagen des ersten Screening-Zyklus ≤ 80 ml beträgt - Nach einer In-vitro-Studie zu Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln dürfen die OATP1B1/1B3-Inhibitoren (z. B. Clarithromycin, Erythromycin, Gemfibrozil, Telithromycin) während des Behandlungszeitraums nicht eingenommen werden, da sie die Pharmakokinetik von OBE2109 beeinflussen können - Hinzufügung von Daten über eine kürzlich durchgeführte Phase-1-PK/PD-Studie. - Änderung der ABT-Dosis für die OBE2109-100-mg-Gruppe - Anpassung des Ausschlusskriteriums #26 aufgrund der geänderten Verlängerung des Screeningzeitraums - Klärung des erforderlichen Zeitraums, in dem die Patientin nicht-hormonelle Verhütungsmittel anwenden sollte, und Verlängerung des Zeitraums, in dem die Patientin nicht schwanger werden darf, auf bis zur 76. Woche - Klärung des Einschlusskriteriums #7. - Änderung des Abschnitts über das Ausscheiden von Patientinnen, um zu präzisieren, dass keine DXA-Untersuchung weniger als vier Wochen nach dem letzten Scan durchgeführt werden sollte, und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hinzufügung der DXA-Schwellenwerte für den Abbruch der Behandlung zu den Abbruchkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klarstellung, dass die Eisensupplementierung auch für das Screening gilt - Klärung des Berichtszeitraums - Sonstige Klarstellungen - Korrekturen (z. B. typografische oder syntaktische Fehler) <p>Amendment 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein dritter Menstruationszyklus kann beim Screening beurteilt werden, wenn der menstruelle Blutverlust in den ersten acht Tagen des ersten Screening-Zyklus ≤ 80 ml beträgt - Nach einer In-vitro-Studie zu Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln dürfen die OATP1B1/1B3-Inhibitoren (z. B. Clarithromycin, Erythromycin, Gemfibrozil, Telithromycin) während des Behandlungszeitraums nicht eingenommen werden, da sie die Pharmakokinetik von OBE2109 beeinflussen können - Hinzufügung von Daten über eine kürzlich durchgeführte Phase-1-PK/PD-Studie - Änderung der ABT-Dosis für die OBE2109-100-mg-Gruppe - Anpassung des Ausschlusskriteriums #26 aufgrund der möglichen Verlängerung des Screeningzeitraums - Klärung des erforderlichen Zeitraums, in dem die Patientin eine nicht-hormonelle Empfängnisverhütung anwenden sollte und wann sie zwischen hormoneller und nicht-hormoneller Verhütung wählen kann - Klärung des Einschlusskriteriums #7 - Änderung des Abschnitts über das Ausscheiden von Patientinnen - Klarstellung, dass eine Eisensupplementierung auch beim Screening angeboten werden sollte, falls erforderlich - Klärung des Berichtszeitraums - Sonstige Klarstellungen - Korrekturen (z. B. typografische oder syntaktische Fehler) <p>Amendment 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Kriterien für den Abbruch der Behandlung in Bezug auf den Verlust der Knochenmineraldichte (BMD-loss) und die am ersten Tag und während der Behandlung gemessenen Leberparameter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Klärung des Zeitpunkts der Biopsieentnahme, der Mindestanforderung für die Randomisierung einer Patientin ohne zufriedenstellende Endometriumbiopsie sowie die Abbruch- und Nachsorgekriterien im Falle von Endometriumbiopsiebefunden während der Behandlung - Klärung des Zeitfensters für die Untersuchung an Tag 1 - Klärung des Zeitpunkts für die Ultraschalluntersuchung beim Screening. - Hinzufügung der Möglichkeit, das FSH-Screening-Ergebnis neu zu bestimmen. - Klärung der Definition von Erkrankungen, die bei der Vorsorgeuntersuchung vorliegen - Klärung des Zeitpunkts der IMP-Einnahme. - Klärung und Hinzufügung von sekundären Wirksamkeitszielen (Inzidenz und Zeit bis zur Amenorrhoe, Auswirkung von submukösen Myomen auf den primären Endpunkt) - Klärung der Studienindikation - Verblindung von P4 und E2, AH-Methode-Ergebnisse ab Tag 1 bis zur endgültigen Sperrung der Datenbank in Woche 76 - Klärung, dass eine Verhütungsberatung im Falle einer Sterilisation (tubal ligation) nicht erforderlich ist - Aufzeichnung der Begleitmedikation ab 30 Tage vor dem Datum der Unterzeichnung der Einverständniserklärung - Streichung der Substrate von CYP2C8 und OAT3 als verbotene Arzneimittel - Hinzufügung der Anforderungen an die Lagerung bei IMP-Temperatur - Aktualisierung der Datenanalyse in Übereinstimmung mit dem statistischen Analyseplan. - Hinzufügung einer Beschreibung der Protokollabweichung und eines Absatzes zur Berichterstattung - Klärung der zu erfassenden Daten für Patientinnen, die beim Screening durchgefallen sind <p>Amendment 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Kriterien für den Abbruch der Behandlung in Bezug auf den Verlust der Knochenmineraldichte (BMD-loss) und die am ersten Tag und während der Behandlung gemessenen Leberparameter - Klärung des Zeitpunkts der Biopsieentnahme sowie der Abbruch- und Nachsorgekriterien im Falle von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Endometriumbiopsiebefunden während der Behandlung.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klärung des Zeitfensters für die Untersuchung an Tag 1. - Klärung des Zeitpunkts für die Ultraschalluntersuchung beim Screening - Hinzufügung der Möglichkeit, das FSH-Screening-Ergebnis neu zu bestimmen - Klärung der Definition von Erkrankungen, die bei der Vorsorgeuntersuchung vorliegen - Klärung des Zeitpunkts der IMP-Einnahme - Klärung und Hinzufügung von sekundären Wirksamkeitszielen (Inzidenz und Zeit bis zur Amenorrhoe, Auswirkung von submukösen Myomen auf den primären Endpunkt) - Klärung der Studienindikation. - Verblindung von P4 und E2, AH-Methode-Ergebnisse ab Tag 1 bis zur endgültigen Sperrung der Datenbank in Woche 76 - Klärung, dass eine Verhütungsberatung im Falle eines Eileiterstreits nicht erforderlich ist - Aufzeichnung der Begleitmedikation ab 30 Tage vor dem Datum der Unterzeichnung der Einverständniserklärung - Streichung der Substrate von CYP2C8 und OAT3 als verbotene Arzneimittel - Hinzufügung der Anforderungen an die Lagerung bei IMP-Temperatur - Aktualisierung der Datenanalyse in Übereinstimmung mit dem statistischen Analyseplan. - Hinzufügung einer Beschreibung der Protokollabweichung und eines Absatzes zur Berichterstattung. - Klärung der zu erfassenden Daten für Patientinnen, die beim Screening durchgefallen sind <p>Amendment 6:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Einschlusskriterien für die Myomgröße - Hinzufügung eines EKG zur Überwachung - Klarstellung, dass die Dauer des Menstruationszyklus für die Aufnahme in die Studie vor dem Screening liegt - Klärung der Anforderungen an das Fasten - Hinzufügung einer Ultraschalluntersuchung vor dem Washout für Patientinnen mit einer Spirale - Hinzufügung von Anweisungen für den Fall, dass eine Testperson während des Screenings 50 Tage lang keine Blutung hat - Hinzufügung von Vendors zur Wahrung der Vertraulichkeit der Patientinnen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Streichung von OATP1B1/1B3-Inhibitoren aus der Liste der verbotenen Arzneimittel. - Verschiebung der Laktatdehydrogenase von der Kategorie Routine-Hämatologie in die Kategorie Blutchemie-Laborbeurteilung - Hinzufügung, dass die Eiseneinnahme als Begleitmedikation im eCRF angegeben werden muss - Klärung des Zustimmungsprozesses <p>Amendment 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Einschlusskriterien für die Myomgröße - Hinzufügung eines EKG zur Überwachung - Klarstellung, dass die Dauer des Menstruationszyklus für die Aufnahme in die Studie vor dem Screening liegt - Klärung der Anforderungen an das Fasten - Hinzufügung einer Ultraschalluntersuchung vor dem Washout für Patientinnen mit einer Spirale - Hinzufügung von Anweisungen für den Fall, dass eine Testperson während des Screenings 50 Tage lang keine Blutung hat - Hinzufügung von Vendors zur Wahrung der Vertraulichkeit der Patientinnen - Streichung von OATP1B1/1B3-Inhibitoren aus der Liste der verbotenen Arzneimittel. - Verschiebung der Laktatdehydrogenase von der Kategorie Routine-Hämatologie in die Kategorie Blutchemie-Laborbeurteilung - Hinzufügung, dass die Eiseneinnahme als Begleitmedikation im eCRF angegeben werden muss - Klärung des Zustimmungsprozesses <p>Amendment 8:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügung einer DXA-Messung 3 Monate nach Behandlungsbeginn (Visite in Woche 12) - Änderung der Einschlusskriterien für die Myomgröße - Hinzufügung einer EKG-Überwachung - Klarstellung, dass die Dauer des Menstruationszyklus für die Aufnahme in die Studie vor dem Screening liegt - Klärung der Anforderungen an das Fasten - Hinzufügung einer Ultraschalluntersuchung vor dem Washout für Patientinnen mit einer Spirale - Hinzufügung von Anweisungen für den Fall, dass eine Testperson während des Screenings 50 Tage lang keine Blutung hat - Hinzufügung von Vendors zur Wahrung der Vertraulichkeit der Patientinnen - Streichung von OATP1B1/1B3-Inhibitoren aus der Liste der verbotenen Arzneimittel.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Verschiebung der Laktatdehydrogenase von der Kategorie „Routine-Hämatologie“ in die Kategorie „Blutchemische Laboruntersuchungen“ - Hinzufügung, dass die Eiseneinnahme als Begleitmedikation im eCRF angegeben werden muss. - Klärung des Zustimmungsprozesses <p>Amendment 9:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Wortlauts und der Reihenfolge der sekundären Endpunkte - Klarstellung der Regeln für den Abbruch der Studienbehandlung bei Patientinnen mit erhöhten Leberfunktionstests - Klärung der Regeln für den Abbruch der Studienbehandlung und der Sicherheitskontrollen der Knochenmineraldichte und der Endometriumbiopsien - Überweisung an einen Kardiologen bei Patientinnen, deren QTcF 3 Monate nach Beendigung der Behandlung nicht wieder unter 480 ms gesunken ist - Klärung der Deaktivierung des Tagebuchs in Woche 64 - Klärung der Anzahl der zu randomisierenden und zu behandelnden Patientinnen - Zusätzliche Korrekturen <p>Amendment 10:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klärung der Baseline-Definition - Klärung des Zeitpunkts der Studienvisite zu Woche 52 <p>Amendment 11:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Wortlauts und der Reihenfolge der sekundären Endpunkte - Klärung der Regeln für den Abbruch der Studienbehandlung bei Patientinnen mit erhöhten Leberfunktionstests - Klärung der Regeln für den Abbruch der Studienbehandlung und der Sicherheitskontrolle der Knochenmineraldichte - Überweisung an einen Kardiologen bei Patientinnen, deren QTcF 3 Monate nach Beendigung der Behandlung nicht wieder unter 480 ms gesunken ist - Klärung der Deaktivierung des Tagebuchs in Woche 64 - Klärung der Anzahl der zu randomisierenden und zu behandelnden Patientinnen - Klärung des Zeitplans für die Visite in Woche 52 - Zusätzliche Korrekturen
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Die Patientin musste alle folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung 2. Prämenopausale Frau im Alter von mindestens 18 Jahren 3. BMI ≥ 18 kg/m² 4. FSH-Wert ≤ 20 IU/L 5. Myomatöse Gebärmutter < 20 Wochen oder < 20 cm von der Cervix bis zum Fundus, gemessen per Ultraschall 6. Ein Myom oder mehrere Myome mit einem Durchmesser von mindestens 2 cm (längster Durchmesser) oder mehrere kleine Myome mit einem berechneten Uterusvolumen von ≥ 200 cm³, dokumentiert durch Beckenultraschall. Die Patientin hat kein Myom von mehr als 12 cm Durchmesser. 7. Menstruationszyklus ≥ 21 Tage und ≤ 40 Tage vor Beginn der Untersuchung 8. Die Patientin kann sich daran erinnern, dass sie in den letzten 6 Monaten bei der Mehrzahl der Regelblutungen abnorm starke Menstruationsblutungen (stark oder länger als 5 Tage anhaltend) hatte. Beispiele für starke Blutungen sind (nicht beschränkt auf): <ol style="list-style-type: none"> a. Notwendigkeit eines doppelten Schutzes, um die Menstruationsblutung in den Griff zu bekommen; b. Menstruationsblutung, die mit dem Gefühl des "Schwallens" oder "Überschwemmens" einhergeht; c. Durchnässen einer Binde und/oder eines Tampons oder mehr pro Stunde für drei oder mehr aufeinanderfolgende Stunden; d. Regelmäßiges Wechseln des Tampons oder der Binde in der Nacht oder regelmäßige Verschmutzung des Bettzeugs; e. Starke Blutungen, die Arbeit, Schule oder soziale Aktivitäten beeinträchtigen. 9. Blutverlust von mehr als 80 ml während der ersten acht Tage von zwei Menstruationsperioden, die beim Screening mit der AH-Methode bestimmt wurden. Ein dritter Menstruationszyklus kann bewertet werden, wenn der menstruelle Blutverlust in den ersten acht Tagen des ersten Zyklus ≤ 80 ml beträgt. 10. Die Patientin ist bereit, vom Sponsor bereitgestellte und mit der AH-Methode kompatible Hygieneschutzmittel (Binden oder Tampons) zu verwenden und zu sammeln. 11. Falls die Patientin im gebärfähigen Alter ist, erklärt sie sich bereit, bis zum Ende der Studie zu verhüten. Eine der folgenden nicht-hormonellen Verhütungsmethoden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>muss bis 12 Wochen nach Ende der Behandlung (Woche 64) angewendet werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Sexuelle Abstinenz (routinemäßig und konsequent praktiziert) von heterosexuellem Geschlechtsverkehr. b. Partner mit einer mindestens 6 Monate vor der Studie durchgeführten Vasektomie und bestätigter Azoospermie. c. Doppelte nicht-hormonelle Barriereverhütung wie Kondom oder Diaphragma, jeweils in Kombination mit Spermizid. <p>12. Wenn die Patientin nicht gebärfähig ist, muss sie sich mindestens zwei Monate vor dem Screening einer Sterilisation mittels Tubenligatur oder Essure[®]-Sterilisation unterzogen haben.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schwangerschaft oder Stillzeit, oder Planung einer Schwangerschaft während der Dauer der Studie 2. Vorgeschichte von Gebärmutteroperationen, die die Studie beeinträchtigen würden: <ol style="list-style-type: none"> a. Hysterektomie oder totale Ovariectomie, b. Myomektomie oder Endometriumablation, Gebärmutterarterienembolisation oder MRgFUS/HIFU in den letzten 6 Monaten 3. Ausschließlich subseröse Myome (FIGO-Klassifikation Typ 7) 4. Schwerwiegender Zustand, der unabhängig von der Behandlung innerhalb von 6 Monaten eine Operation erfordert 5. Signifikanter Befund bei einer Brustuntersuchung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung, der eine Aufnahme in die Studie ausschließen würde und eine Nachbehandlung erforderlich macht 6. Innerhalb der letzten 12 Monate oder bei der Früherkennungsuntersuchung einen signifikanten Befund im PAP, der einen chirurgischen Eingriff erfordert (z. B. LEEP oder Konisation des Gebärmutterhalses) 7. Klinische Vorgeschichte oder aktuelles Vorliegen eines Gebärmutter-, Gebärmutterhals-, Eierstock- oder Brustkrebs oder einer östrogenabhängigen Neoplasie 8. Vorliegen einer atypischen Hyperplasie oder eines Adenokarzinoms des Endometriums vor dem Screening oder ähnliche Läsionen in der Screening-Biopsie 9. Vorliegen eines großen Uteruspolypen (> 2 cm) oder einer anderen klinisch bedeutsamen gynäkologischen Erkrankung, die bei der transvaginalen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ultraschalluntersuchung oder der Endometriumbiopsie festgestellt wurde und die die Wirksamkeit und Sicherheit der Studie beeinträchtigen könnte.</p> <p>Patientinnen, bei denen in den letzten 6 Monaten vor dem Screening eine Uteruspolypektomie ohne Rezidiv durchgeführt wurde, können eingeschlossen werden.</p> <p>10. Vorliegen deutlich verkalkter Myome und/oder eine verkalkte Gebärmutter, was nach Ansicht des Prüfarztes das Ansprechen auf die Behandlung beeinträchtigen würde</p> <p>11. Vorliegen nicht diagnostizierter abnormer Gebärmutterblutungen.</p> <p>12. Vorliegen einer dokumentierten schweren Gerinnungsstörung (z. B. Hämophilie oder Von-Willebrand-Krankheit)</p> <p>13. Hämoglobinwert < 6 g/dl</p> <p>14. Die Patientin hat ein IUP oder ein IUP mit Progestogen. Die Patientinnen können einen Monat nach Entfernung der Spirale teilnehmen.</p> <p>15. Bekannte Vorgeschichte einer erfolglosen Behandlung von Uterusmyomen mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten</p> <p>16. Aus Sicht des Prüfarztes vorliegende Wahrscheinlichkeit, dass die Patientin während der Studie behandelt werden muss ODER dass sie innerhalb des angegebenen Zeitraums vor der Untersuchung mit einem der unten aufgeführten Medikamente behandelt worden ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> b. GnRH-Antagonisten: 3 Monate c. GnRH-Agonisten-Injektionen/3-Monats-Depot-Injektionen: 3 Monate/6 Monate d. Kombinierte Verhütungsmittel und Gestagene: 1 Monat e. Depot-Kontrazeptiva: 10 Monate f. SPRMs und SERMs: 3 Monate g. Systemische Glukokortikoid-Behandlungen bei akuten Erkrankungen (nicht als Depot): 1 Monat h. Acetylsalicylsäure, Mefenaminsäure, Antikoagulantien wie Cumarine und/oder Antifibrinolytika wie Tranexamsäure: 1 Woche i. Starke CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren, die (möglicherweise) mit der ABT interagieren können: 4 Wochen <ul style="list-style-type: none"> • Starke CYP3A-Induktoren <ul style="list-style-type: none"> - Carbamazepin - Enzalutamid - Mitotan - Phenytoin - Rifampin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - St. John's Wort • Starke CYP3A-Inhibitoren <ul style="list-style-type: none"> - Boceprevir - Cobicistat - Conivaptan - Danoprevir und Ritonavir - Elvitegravir und Ritonavir - Grapefruitsaft - Indinavir und Ritonavir - Itraconazol - Ketoconazol - Lopinavir und Ritonavir - Paritaprevir und Ritonavir und (Ombitasvir und/oder Dasabuvir) - Posaconazol - Ritonavir - Saquinavir und Ritonavir - Telaprevir - Tipranavir und Ritonavir - Troleandomycin - Voriconazol - Clarithromycin - Diltiazem - Idelalisib - Nefazodon - Nelfinavir <p>17. Die Patientin ist nicht bereit, orale Verhütungsmittel oder andere Sexualhormone während der Studie abzusetzen. Diese Medikamente können nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung abgesetzt werden. Die Ausgangsuntersuchungen werden mindestens 4 Wochen nach der letzten Einnahme von OC oder Sexualhormonen durchgeführt.</p> <p>18. Vorgeschichte oder akute systemische Glukokortikoidtherapie zur Behandlung chronischer Krankheiten (z. B. SLE, rheumatoide Arthritis)</p> <p>19. Vorliegen eines erheblichen Osteoporoserisikos, oder einer Osteoporose oder einer anderen metabolischen Knochenerkrankung</p> <p>20. ALT, AST, GGT oder Gesamtbilirubin mit ≥ 2 ULN zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>21. Bekannte positive HIV- oder Virushepatitis-Serologie vor dem Screening</p> <p>22. Vorliegen einer bekannten Erkrankung, einschließlich Befunden in der Anamnese oder in den Screening-Untersuchungen, die nach Ansicht des Prüfers ein Risiko oder eine Kontraindikation für die Teilnahme des Prüfungsteilnehmers an der klinischen Prüfung darstellt oder die die Ziele, Durchführung oder</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Auswertung der klinischen Prüfung beeinträchtigen könnte.</p> <p>23. Der Prüfungsteilnehmer ist aufgrund seines geistigen Zustands nicht in der Lage, Art, Umfang und mögliche Folgen der Prüfung zu verstehen, und/oder zeigt eine unkooperative Haltung.</p> <p>24. Vorgeschichte oder bekannte aktuelle (innerhalb von zwölf Monaten) Probleme mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch (einschließlich Schmerzmittelmissbrauch)</p> <p>25. Kontraindikation für die E2/NETA-ABT, einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Aktive tiefe Venenthrombose, Lungenembolie oder eine Vorgeschichte dieser Erkrankungen b. Aktive oder kürzlich (z. B. innerhalb des letzten Jahres) aufgetretene arterielle thromboembolische Erkrankung (z. B. Schlaganfall, Myokardinfarkt) c. Bekannte Überempfindlichkeit gegen die Inhaltsstoffe <p>26. Derzeitige Teilnahme an einer klinischen Studie oder Teilnahme an einer klinischen Studie in den letzten 12 Wochen vor der Verabreichung der Studienmedikation</p> <p>27. Die Patientin hat ein klinisch signifikant abnormales EKG oder ein EKG mit einem nach der Herzfrequenz korrigierten QT-Intervall (QTc) unter Verwendung der Fridericia-Korrekturformel (QTcF) > 470 ms beim Screening oder an Tag 1 (vor der ersten Dosis)</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie</p> <p>95 klinische Einrichtungen in 9 Ländern in Europa und Nordamerika: Bulgarien (10 Standorte), Tschechische Republik (9 Standorte), Ungarn (9 Standorte), Lettland (3 Standorte), Litauen (4 Standorte), Polen (17 Standorte), Rumänien (5 Standorte), Ukraine (15 Standorte) und die Vereinigten Staaten von Amerika (23 Standorte)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Screening</u></p> <p>Die Studie begann mit einer Screening-Periode, die mindestens zwei vollständige Menstruationszyklen umfassen musste, aber einen dritten Menstruationszyklus einschließen konnte, wenn der mit der AH-Methode gemessene menstruelle Blutverlust (MBL) in den ersten 8 Tagen der ersten Menstruationsperiode aufgrund der fehlenden Einnahme von entsprechendem Hygieneschutz ≤ 80 ml betrug.</p> <p>Das Screening dauerte daher zwischen 6 und 17 Wochen, wobei eine eventuelle Auswaschungszeit wegen verbotener Medikamente ausgeschlossen wurde. Während dieses Zeitraums sollte die Patientin kein Studienmedikament erhalten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sobald die Ergebnisse des zentralen Screening-Labors und das mit der AH-Methode gemessene MBL-Volumen vorlagen, mussten alle Ein- und Ausschlusskriterien überprüft werden. Wurde die Eignung bestätigt, sollte die Prüfstelle die Patientin kontaktieren, um ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme an der Studie zu bestätigen. Wenn die Patientin zustimmte, sollte sie im Verhältnis 1:1:1:1 zu einer der oben genannten Behandlungsgruppen zugeteilt werden.</p> <p><u>Behandlung</u></p> <p>Die Patientinnen erhielten einmal täglich Linzagolix 200 mg (zwei 100-mg-Tabletten), Linzagolix 100 mg (eine 100-mg-Tablette und eine passende Placebo-Tablette; siehe unten) oder Placebo (zwei Placebo-Tabletten), und zwar in Kombination mit entweder ABT (eine Kapsel mit E2 1,0 mg/NETA 0,5 mg) oder einem passenden Placebo (eine Placebo-Kapsel; siehe unten), das ebenfalls einmal täglich oral eingenommen werden sollte.</p> <p>Die Patientinnen, die in den Placebo-Arm randomisiert wurden, erhielten einmal täglich zwei Placebo-Tabletten, in Kombination mit einer Placebo-Kapsel, die der ABT (E2/NETA) entsprach. Placebo-Tabletten wurden auch verwendet, um die Verblindung der beiden Linzagolix-Dosierungen wie oben beschrieben aufrechtzuerhalten (Patientinnen, die auf Linzagolix 100 mg randomisiert wurden, sollten eine Linzagolix-Tablette und eine Placebo-Tablette erhalten).</p> <p>Bei der Studienvsiste in Woche 24 wurden alle Patientinnen aus dem Placebo-Arm auf Linzagolix 200 mg mit ABT umgestellt. Ab der Woche 24 wurden alle Patientinnen in der Gruppe mit Linzagolix 200 mg ohne ABT auf Linzagolix 200 mg + ABT umgestellt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Wirksamkeit:</u></p> <p><i>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</i></p> <p>Verringerter menstrueller Blutverlust (menstrual blood loss, MBL) nach 24 Behandlungswochen (die letzten 28 Tage vor der Visite in Woche 24), definiert als $MBL \leq 80$ ml und ≥ 50 % Verringerung gegenüber dem Ausgangswert. Der MBL wurde mit der AH-Methode gemessen. Alle benutzten Hygieneartikel wurden an ein zentrales Labor zur Analyse und Bewertung des täglichen Blutverlusts mit einer validierten Methode geschickt.</p> <p><i>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zur Verringerung der MBL (d. h. ≤ 80 ml und ≥ 50 % Verringerung gegenüber dem Ausgangswert) bis Woche 24 - Amenorrhoe in Woche 24 - Zeit bis zur Amenorrhoe bis Woche 24

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der Tage mit Uterusblutungen während des letzten 28-Tage-Intervalls vor Woche 24 - Hb-Werte in Woche 24 in einer vorab spezifizierten Gruppe anämischer Patientinnen - Zeit bis zur Verringerung der MBL (d. h. ≤ 80 ml und ≥ 50 % Verringerung gegenüber dem Ausgangswert) bis Woche 52 - Amenorrhoe in Woche 52 - Zeit bis zur Amenorrhoe bis Woche 52 - Anzahl der Tage mit Uterusblutungen für jedes 28-Tage-Intervall bis Woche 52 - Hb-Werte in den Wochen 12, 36, 52 und 64 in einer vordefinierten Gruppe von anämischen Patientinnen - Schmerzen gemessen mit einer numerischen Bewertungsskala (NRS) in den Wochen 12, 24, 36, 52 und 64 - Tatsächlicher Blutverlust (in ml) für jedes 28-Tage-Intervall bis Woche 52 - Reduzierter MBL (definiert als MBL ≤ 80 ml und ≥ 50 % Reduktion vom Ausgangswert) für jedes 28-Tage-Intervall bis Woche 52 - Symptomschweregrad (Fragebogen zu Uterusmyom assoziierten Symptomen und gesundheitsbezogener Lebensqualität (UFS-QoL)) in den Wochen 12, 24, 36, 52 und 64 - Ergebnisse des Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (UFS-QoL) in den Wochen 12, 24, 36, 52 und 64 - Lebensqualität gemessen mit dem EuroQoL 5-Dimensionen-Fragebogen (EQ-5D-5L) in den Wochen 12, 24, 36, 52 und 64 - PGI-I in den Wochen 12, 24, 36, 52 und 64 - Myomvolumen (Uterusmyom) in den Wochen 12, 24, 36, 52 und 64 - Gebärmuttervolumen in den Wochen 12, 24, 36, 52 und 64 - Auswirkung von submukösen Myomen (FIGO-Klassifizierung zu Beginn der Studie von 0, 1 oder 2) auf den primären Wirksamkeitsendpunkt <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bewertung der BMD mittels DXA für Oberschenkelhals, Hüfte und Wirbelsäule in den Wochen 24, 52 und 76 - Häufigkeit und Schweregrad von TEAEs - Alle klinisch bedeutsamen Veränderungen der klinischen Laborwerte: Hämatologie, Gerinnungsparameter, Chemie, Lipide und Serumhormone - Alle pathologischen Veränderungen des Endometriums im Vergleich zum Ausgangswert, die anhand der Histologie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von Endometriumbiopsien in den Wochen 24 und 52 beurteilt wurden</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung eines anderen Sicherheitsparameters gegenüber dem Ausgangswert, einschließlich Gewicht, Vitalparameter, EKG, gynäkologische Beurteilung, Brustbeurteilung und Endometriumdicke
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Siehe Protokoll-Amendments</p> <p>Amendment 4 und 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klärung und Hinzufügung von sekundären Wirksamkeitszielen (Inzidenz und Zeit bis zur Amenorrhoe, Auswirkung von submukösen Myomen auf den primären Endpunkt)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die geplante Stichprobe von etwa 500 Patientinnen basierte in erster Linie auf der Gesamtzahl der exponierten Patientinnen, die für die Arzneimittelzulassung erforderlich sind. In Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt wäre unter der Annahme einer Ansprechrate von 30 % im Placebo-Arm und einer Ansprechrate von 70 % im aktiven Arm, basierend auf Daten aus einer ähnlichen Studie/einem ähnlichen Präparat, eine konservative Anzahl von 64 Patientinnen pro Behandlungsgruppe erforderlich, um mindestens 90 % Power für die Widerlegung aller Vergleiche zwischen der Linzagolix-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu erhalten, die jeweils separat mit einem Bonferroni-korrigierten Typ-I-Fehler von 0,0125 (0,05 geteilt durch 4) getestet wurden. Es wurde erwartet, dass eine größere Stichprobengröße als 64 Patientinnen pro Studienarm dazu beitragen würde, den Erfolg des gesamten klinischen Programms zu gewährleisten, da die überlegene Wirksamkeit in zwei unabhängigen Studien und möglicherweise für zusätzliche sekundäre Endpunkte nachgewiesen werden muss, sowie zur angemessenen Bewertung der Sicherheitsendpunkte (z. B. BMD-Veränderung) beitragen würde.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die Patientinnen wurden darüber informiert, dass sie das Recht hatten, jederzeit aus der Studie auszusteigen, ohne dass dadurch ihre medizinische Versorgung beeinträchtigt werden würde, und dass sie nicht verpflichtet waren, ihre Gründe anzugeben. Der Prüfarzt konnte eine Patientin jederzeit aus der Studie ausschließen, wenn er der Ansicht war, dass dies in ihrem besten Interesse lag. Darüber hinaus konnte der Sponsor beschließen, die Studie aus Sicherheits-, ethischen, Compliance- oder anderen Gründen vorübergehend oder endgültig abubrechen. In diesem Fall konnte die Teilnahme der Patientin vorzeitig beendet werden, ohne dass sie um ihre Zustimmung gebeten wurde.</p> <p>Die Teilnahme einer Patientin konnte aus den folgenden Gründen abgebrochen werden</p> <p><i>Mangelnde Wirksamkeit:</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Der Grund für den Abbruch war als "Wunsch der Patientin" zu vermerken, wenn die mangelnde Wirksamkeit ausschließlich auf die Meinung der Patientin zurückzuführen war. Die Einzelheiten waren im eCRF-Ausgangsformular anzugeben.</p> <p><i>Unerwünschtes Ereignis:</i></p> <p>Dazu gehören klinisch bedeutsame neue oder sich verschlechternde bestehende Zustände, die vom Prüfer beurteilt werden und im eCRF-Formular für unerwünschte Ereignisse zu dokumentieren sind.</p> <p><i>Antrag der Patientin:</i></p> <p>Dazu gehören der Widerruf der Einwilligung, der Umzug der Patientin, Terminkonflikte usw. Die Einzelheiten sind im eCRF-Ausgangsformular zu vermerken.</p> <p><i>Protokollverstoß:</i></p> <p>Dazu gehören schwerwiegende Verstöße gegen das Protokoll, die die Sicherheit des Prüfungsteilnehmers beeinträchtigen könnten. Die Einzelheiten waren im eCRF-Ausgangsformular anzugeben.</p> <p><i>Verlust der Nachbeobachtung:</i></p> <p>Die Bemühungen zur Kontaktaufnahme mit der Patientin (zwei Telefonanrufe und ein Einschreiben mit Rückschein) waren im Kommentarteil des eCRF-Ausgangsformulars zu dokumentieren.</p> <p><i>Schwangerschaft:</i></p> <p>Patientinnen, die der Studienbehandlung ausgesetzt waren und während des Behandlungszeitraums schwanger wurden, mussten sofort aus der Behandlung genommen werden. Schwangerschaften, die der Studienbehandlung ausgesetzt waren und/oder vor der Visite in Woche 64 begannen (oder bis zu 4 Wochen nach Abbruch der Behandlung im Falle eines vorzeitigen Abbruchs), waren hinsichtlich der Schwangerschaft und der Neugeborenen bei der Geburt weiter zu verfolgen. Jede Schwangerschaft war mit dem Schwangerschaftsüberwachungsformular zu melden (siehe Abschnitt 8.3.2 des Protokolls (Anhang 16.1.1)).</p> <p><i>Sonstiges:</i></p> <p>Dieser Grund sollte nur verwendet werden, wenn der Grund für den Abbruch nicht durch eine andere Kategorie besser beschrieben wurde. Einzelheiten sollten im Kommentarteil des eCRF-Ausgangsformulars angegeben werden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Für die Randomisierung wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste verwendet, die eine zufällige Zuteilung der Behandlung gemäß einer permutierten, nach Ethnie stratifizierten Blockrandomisierung vorsah und mit der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>FlexRandomizer-Software (Cytel Inc., Boston, MA, USA) erstellt wurde.</p> <p>Die Patientinnen wurden mit Hilfe eines zentralisierten IWRS einer der fünf Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1:1:1 zugeteilt.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Ethnie stratifiziert, um eine gleichmäßige Vertretung schwarzer Frauen in allen Behandlungsarmen zu gewährleisten.
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Für die Randomisierung wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste verwendet, die eine zufällige Zuteilung der Behandlung gemäß einer permutierten, nach Ethnie stratifizierten Blockrandomisierung vorsah und mit der FlexRandomizer-Software (Cytel Inc., Boston, MA, USA) erstellt wurde. Die Patientinnen wurden mit Hilfe eines zentralisierten IWRS einer der fünf Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1:1:1 zugeteilt.</p> <p>Die Zuteilung zur Behandlung sollte für den Prüfer und die Patientin bis zur endgültigen Sperrung der Datenbank in Woche 76 verblindet bleiben. Der Sponsor erhielt zusammenfassende Statistiken aus einer verblindeten Analyse nach der Sperrung der Datenbank in Woche 24 und wurde nach der Sperrung der Datenbank in Woche 52 entblindet.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Sobald die Eignung bestätigt war, wurden die Patientinnen mit Hilfe eines zentralisierten IWRS einer der fünf Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1:1:1 zugeteilt.</p> <p>Für die Randomisierung wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste verwendet, die eine zufällige Zuteilung der Behandlung gemäß einer permutierten, nach Ethnie stratifizierten Blockrandomisierung vorsah und mit der FlexRandomizer-Software (Cytel Inc., Boston, MA, USA) erstellt wurde.</p> <p>Die Zuteilung zur Behandlung sollte für den Prüfer und die Patientinnen bis zur endgültigen Sperrung der Datenbank in Woche 76 verblindet bleiben. Der Sponsor erhielt zusammenfassende Statistiken aus einer verblindeten Analyse nach der Sperrung der Datenbank in Woche 24 und wurde nach der Sperrung der Datenbank in Woche 52 entblindet.</p>
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.</p> <p>Eine abschließende Analyse der Daten aus Woche 24, einschließlich des primären Endpunkts, der rangierten sekundären Endpunkte und BMD-Bewertungen, wurde durchgeführt, nachdem alle randomisierten Patientinnen die 24. Woche abgeschossen hatten oder aus der Studie ausgeschieden waren. Diese Analyse wurde von einem unverblindeten Team durchgeführt, das nicht mit der Durchführung der Studie, der Randomisierung, der Interpretation der Ergebnisse oder der Berichterstattung über diese Studie in Verbindung stand. Der Sponsor und die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Mitglieder des klinischen Teams hatten nur Zugang zu den aggregierten Dummy-Zusammenfassungstabellen und verblindeten Listen zur Diskussion während der verblindeten Datenüberprüfungssitzungen, die vor Woche 24 und Woche 52 stattfanden. Die in Woche 24 durchgeführten Analysen und die Maßnahmen zum Schutz der Verblindung bei nachfolgenden Analysen sind in Abschnitt 4.3 des SAP beschrieben (Anhang 16.1.9) beschrieben. Eine weitere Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patientinnen Woche 52 abgeschlossen hatten. Eine Folgeanalyse wurde nach der endgültigen Sperrung der Datenbank in Woche 76 durchgeführt. Die Zuteilung zur Behandlung bleibt für den Prüfer und die Patientinnen bis zur endgültigen Sperrung der Datenbank in Woche 76 verblindet.</p> <p>Die Verblindung einer einzelnen Patientin sollte nur in Notfällen unterbrochen werden, wenn die Kenntnis der zugewiesenen Behandlung für die klinische Behandlung wesentlich war. Der Prüfer konnte die Verblindung eines Prüfungsteilnehmers mit Hilfe des IWRS unterbrechen, was eine sofortige Entblindung ermöglichte. Bei Zweifeln darüber, ob eine sofortige Entblindung notwendig war, musste der Prüfer den Sponsor kontaktieren, bevor er die Verblindung der Studie aufhob.</p> <p>Wenn ein SUE gemeldet wurde, konnte der ObsEva-Beauftragte für Pharmakovigilanz die Verblindung der betroffenen Patientin aufheben. Falls zutreffend, würde allen Prüfärzten gemäß den Vorschriften ein beschleunigter Bericht zugesandt werden.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Placebo-Präparate wurden sowohl für das Prüfpräparat (Linzagolix) als auch für die ABT (E2/NETA) verwendet. Placebo wurde auch zur Aufrechterhaltung der Verblindung für die Linzagolix-Dosierungen verwendet: Patientinnen, die randomisiert auf 200 mg Linzagolix eingestellt waren, erhielten bei jeder Verabreichung 2 Tabletten Linzagolix, während diejenigen, die randomisiert auf 100 mg Linzagolix eingestellt waren, eine Placebo-Tablette und eine Tablette Linzagolix erhielten und diejenigen, die randomisiert auf Placebo eingestellt waren, 2 Placebo-Tabletten erhielten.</p> <p>Die Placebo-Tabletten (passend zu Linzagolix) und -Kapseln (passend zu E2/NETA) sahen genauso aus wie die entsprechenden Wirkstoffe und waren auf die gleiche Weise verpackt; aus der Verpackung und Beschriftung ging nicht hervor, ob eine Packung Wirkstoffe oder Placebos enthielt.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Post hoc Berechnungen für das Nutzendossier:</p> <p><i>Binäre/kategorische Endpunkte</i> werden mit Hilfe von Odds Ratio, Risk Ratio und absoluter Risikodifferenz und den entsprechenden zweiseitigen 95 %-KI stratifiziert nach Randomisierungsfaktor Ethnie (schwarz oder afroamerikanisch vs. andere) analysiert. Für die Berechnung der KI für die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Risikodifferenz wird die Newcombe-Methode verwendet. Für das Risikoverhältnis werden p-Werte (auf der Grundlage des Chi-Quadrat-Tests für mehr als fünf Fälle, für weniger als fünf Fälle auf der Grundlage des exakten Fisher-Tests) angegeben.</p> <p>Die <i>Zeit bis zum Ereignis</i> wird durch den p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests und die stratifizierte Hazard Ratio zusammen mit den entsprechenden zweiseitigen Konfidenzintervallen aus dem Cox Proportional Hazard Modell ohne Interaktion unter Verwendung des Randomisierungsstratifikationsfaktors Ethnie (schwarz oder afroamerikanisch vs. andere) analysiert.</p> <p><i>Kontinuierliche Endpunkte</i> werden mit Hilfe der MMRM-Analyse unter Einbeziehung aller Messungen im Zeitverlauf analysiert. Das Modell enthält den Endpunkt als Antwortvariable, die Ethnie (schwarz oder afroamerikanisch vs. andere), die Behandlung, die Visite, die Interaktion <i>Behandlung*Visite</i> und den Ausgangswert als erklärende Variable sowie die Patientennummer als ID-Variable für wiederholte Messungen enthalten. Als Kovarianzstruktur wird eine zusammengesetzte Symmetrie angenommen.</p> <p>Ein <i>kontinuierlicher Endpunkt mit nur einer Post-Baseline-Messung</i> wird mit ANCOVA analysiert. Das Modell enthält den Endpunkt als Antwortvariable und die Ethnie (schwarz oder afroamerikanisch vs. andere), die Behandlung und den Basislinienwert als erklärende Variablen.</p> <p><i>Kontinuierliche Endpunkte</i> werden mit Hedges' g und dem entsprechenden zweiseitigen 95 %-KI analysiert. Für den Endpunkt "Anzahl der Blutungstage für jedes 28-Tage-Intervall" wird zusätzlich eine Häufigkeitstabelle mit Prozentangaben vorgelegt. Die Kategorien werden als "0 Tage", "1-5 Tage" und "mehr als 5 Tage" angegeben. Für den Endpunkt "Veränderungen des PGI-I" erfolgt keine Berechnung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, da die Variable selbst eine Veränderung gegenüber dem Ausgangswert darstellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Weitere Analysen für den primären Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Completer: Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde für diejenigen Patientinnen wiederholt, die die Studie zu Studienende regulär abgeschlossen hatten. • Sensitivitätsanalyse 1: Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurde eine Sensitivitätsanalyse mit zwei Imputationsmethoden durchgeführt, um die Robustheit der Analyseergebnisse unter alternativen Annahmen in Bezug auf fehlende Daten zu überprüfen. <ul style="list-style-type: none"> ○ Wenn eine Patientin im eDiary menstruelle Blutungen für einen Tag vermerkte, an dem keine AH-Daten gemeldet wurden (d. h., es wurden keine Hygieneartikel an das Labor geschickt), wurde in der Analyse der mittlere tägliche MBL-Wert aus den Blutungstagen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>während der beiden Screening-Perioden verwendet.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Wenn eine Patientin das eDiary für einen Tag nicht oder nicht vollständig ausfüllte (fehlender Eintrag) und keine AH-Daten gemeldet wurden, so wurde der entsprechende tägliche MBL-Wert als Mittelwert des täglichen MBL-Wertes über das vorangegangene 28-Tage-Intervall für diese Testperson berechnet, einschließlich der Tage mit und ohne Blutung. <ul style="list-style-type: none"> ● Sensitivitätsanalyse 2: Eine zweite Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich zur Sensitivitätsanalyse 1 durchgeführt. <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle Patientinnen, die die Behandlung vor Studienende abbrachen, wurden als Non-Responder betrachtet. Ausgenommen sind die Patientinnen, deren Abbruchuntersuchung in der letzten Behandlungswoche stattfand. Bei allen anderen Patientinnen wird das retrograde 28-Tage-Intervall berücksichtigt. Alle Patientinnen, die in diesem Intervall keine Hygieneschutzmittel zurückgegeben haben und bei denen gleichzeitig im eDiary der tägliche Blutungsfragebogen nicht ausgefüllt ist, gelten als Non-Responder. ○ Für alle anderen Patientinnen gelten die gleichen Imputationsregeln wie in Sensitivitätsanalyse 1. <p>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt und für Amenorrhoe, Zeit bis zur Amenorrhoe und Knochenmineraldichte</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Ethnie: schwarz oder afroamerikanisch; andere. ● Zykluslänge: basierend auf der durchschnittlichen Dauer der Menstruationszyklen vor der Untersuchung: kurz (≤ 28 Tage); lang (> 28 Tage). ● Blutungsschwere: Das obere Quartil (Q3) des Ausgangswertes des MBL des FAS wurde zur Definition übermäßig starker Menstruationsblutungen herangezogen. ● FIGO-Klassifikation: 0, 1 oder 2 bei einem oder mehreren Myomen. ● Myomgröße: ein Myom oder mehr mit einem Durchmesser von mindestens 2 cm (längster Durchmesser); mehrere kleine Myome und ein berechnetes Gebärmuttervolumen ≥ 200 cm³. ● BMI-Kategorie: < 23 kg/m²; 23 bis < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m².

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • BMI-Kategorie des Centers for Disease Control (CDC): < 18,5 kg/m²; 18,5 bis < 25 kg/m²; 25 bis <30 kg/m²; ≥ 30 kg/m². • Altersgruppen: < 40 Jahre; 40 bis < 43 Jahre; 43 bis < 46 Jahre; ≥ 46 Jahre (basierend auf Altersquartilen des SAF zu Baseline). • Gewichtsklassen: < 63 kg; 63 bis 70,5 kg; 70,5 bis 82 kg; ≥ 82 kg (basierend auf Gewichtsquartilen des SAF zu Baseline). • Orale Eisentherapie: Patientinnen, die zwischen Tag 1 und Woche 24 eine orale Eisentherapie erhielten; Patientinnen, die diese Therapie während des angegebenen Zeitraums nicht erhalten haben. • Länder: Bulgarien, Tschechische Republik; Ungarn; Lettland; Litauen; Polen; Rumänien; Ukraine; USA.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n = 535 randomisiert b) n = 511 behandelt (SAF) c) n = 501 primäre Auswertungspopulation (FAS) mit n = 424 als Completer-Population bis Woche 24
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Verlorene und ausgeschlossene Patienten ggf. mit Angabe von Gründen nach Randomisierung bis Tag 1, n = 21: <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 12 • Lost to follow-up n = 1 • Protokollverletzung n = 1 • Schwangerschaft n = 1 • Andere n = 6 Verlorene und ausgeschlossene Patienten an Tag 1, n = 10: <ul style="list-style-type: none"> • Verletzung des Ausschlusskriterium 19 (<i>risk of osteoporosis, or history of osteoporosis or other metabolic bone disease</i>) oder 20 (<i>ALT, AST, GGT, or total bilirubin > 2 × ULN</i>)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verlorene und ausgeschlossene Patienten ggf. mit Angabe von Gründen im FAS bis Woche 24:</p> <p><i>Placebo, n = 12</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 5 • Lost to follow-up n = 1 • Unerwünschtes Ereignis n = 3 • Fehlende Wirksamkeit n = 3 <p><i>Linzagolix 100 mg, n = 17</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 7 • Lost to follow-up n = 1 • Unerwünschtes Ereignis n = 6 • Fehlende Wirksamkeit n = 1 • Andere n = 2 <p><i>Linzagolix 100 mg + ABT, n = 20</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 9 • Unerwünschtes Ereignis n = 4 • Fehlende Wirksamkeit n = 3 • Protokollverletzung n = 1 • Andere n = 3 <p><i>Linzagolix 200 mg, n = 15</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 6 • Unerwünschtes Ereignis n = 8 • Andere n = 1 <p><i>Linzagolix 200 mg + ABT, n = 13</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 7 • Lost to follow-up n = 2 • Unerwünschtes Ereignis n = 2 • Fehlende Wirksamkeit n = 1 • Andere n = 1 <p>Verlorene und ausgeschlossene Patienten ggf. mit Angabe von Gründen im FAS bis Woche 56:</p> <p><i>Placebo, n = 17</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 8 • Unerwünschtes Ereignis n = 4 • Fehlende Wirksamkeit n = 1 • Andere n = 2 • Hatte die Woche 52 Studienvisite im eCRF, beendete die Behandlung jedoch >7 Tage vor Woche 52, n = 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Linzagolix 100 mg, n = 23</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 7 • Unerwünschtes Ereignis n = 3 • Fehlende Wirksamkeit n = 2 • Protokollverletzer n = 1 • Schwangerschaft n = 1 • Andere n = 5 • Hatte die Woche 52 Studienvisite im eCRF, beendete die Behandlung jedoch >7 Tage vor Woche 52, n = 3 • Hatte keine Woche 52 Studienvisite n = 1 <p><i>Linzagolix 100 mg + ABT, n = 19</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 7 • Unerwünschtes Ereignis n = 1 • Fehlende Wirksamkeit n = 3 • Andere n = 2 • Hatte die Woche 52 Studienvisite im eCRF, beendete die Behandlung jedoch >7 Tage vor Woche 52, n = 6 <p><i>Linzagolix 200 mg, n = 32</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 8 • Unerwünschtes Ereignis n = 4 • Lost to Follow up n = 1 • Andere n = 12 • Hatte die Woche 52 Studienvisite im eCRF, beendete die Behandlung jedoch >7 Tage vor Woche 52, n = 6 • Hatte keine Woche 52 Studienvisite n = 1 <p><i>Linzagolix 200 mg + ABT, n = 13</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 5 • Andere n = 6 • Hatte die Woche 52 Studienvisite im eCRF, beendete die Behandlung jedoch >7 Tage vor Woche 52, n = 2 <p>Verlorene und ausgeschlossene Patienten ggf. mit Angabe von Gründen im FAS bis Woche 76:</p> <p><i>Placebo, n = 7</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 2 • Unerwünschtes Ereignis n = 1 • Lost to Follow up n = 3 • Andere n = 1 <p><i>Linzagolix 100 mg, n = 8</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 8

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Linzagolix 100 mg + ABT, n = 10</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 4 • Lost to Follow up n = 3 • Andere n = 2 <p><i>Linzagolix 200 mg, n = 4</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 3 • Unerwünschte Ereignisse n = 1 <p><i>Linzagolix 200 mg + ABT, n = 6</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfrage der Patientin n = 2 • Unerwünschtes Ereignis n = 1 • Fehlende Wirksamkeit n = 1 • Lost to Follow up n = 2
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studiendauer insgesamt: 52 Wochen</p> <p>Datum des Einschlusses der ersten Patientin: 20. Juni 2017</p> <p>Datum des Abschlusses von Woche 52 der letzten Patientin: 20. May 2020</p> <p>Datum des Abschlusses von Woche 76 der letzten Patientin: 07. September 2020</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nach Abschluss der letzten Patientin beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ABT: Add-back-Therapie; AH: alkalisches Hämatin; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANCOVA: Kovarianzanalyse; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMD: Knochenmineraldichte; cm: Zentimeter; COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; CYP: Cytochrom P; dl: Deziliter; DXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie; eCRF: <i>electronic Case Report Form</i>; eDiary: elektronisches Tagebuch; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level; E2: Estradiol; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; FIGO: <i>International Federation of Gynaecology and Obstetrics</i>; g: Gramm; GGT: Gamma-Glutamyl-Transpeptidase; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes Hormon; Hb: Hämoglobin; HIFU: hochintensiver fokussierter Ultraschall; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; ID: Identifikation; IMP: Studienmedikation; INR: <i>International Normalised Ratio</i>; IU: internationale Einheit; IUP: In-situ-Kupfer-Intrauterinpeppar; IWRS: <i>Interactive Web Response System</i>; KI: Konfidenzintervall; kg: Kilogramm; l: Liter; LEEP: elektrochirurgische Schlingenentfernung; m: Meter; MA: Massachusetts; MBL: menstrueller Blutverlust; mg: Milligramm; ml: Milliliter; ms: Millisekunden; MRgFUS: Magnetresonanztomographie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeated Measurements</i>; n: Anzahl der Patientinnen; NETA: Norethisteronacetat; NRS: numerische Bewertungsskala; OAT: Organo-Anion-Transporter; OC: orale Kontrazeption; QTcF: QT Fridericia-Korrekturformel frequenzkorrigierte QT-Zeit; PAP: Papanicolaou-Abstrich; PD: Pharmakodynamik; PGI-I: <i>Patient Global Impression of Improvement</i>; PK: Pharmakokinetik; P4: Progesteron; SAF: <i>Safety Analysis Set</i>; SERM: Selektiver Estrogenrezeptormodulator; SLE: systemischer Lupus erythematodes; SPRM: Selektiver Progesteronrezeptormodulator; TEAE: Unerwünschtes Ereignis, das unter Behandlung auftrat; UFS-QoL:</p>		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
<i>Uterine Fibroid Quality of Life</i> ; ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; z. B: zum Beispiel.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

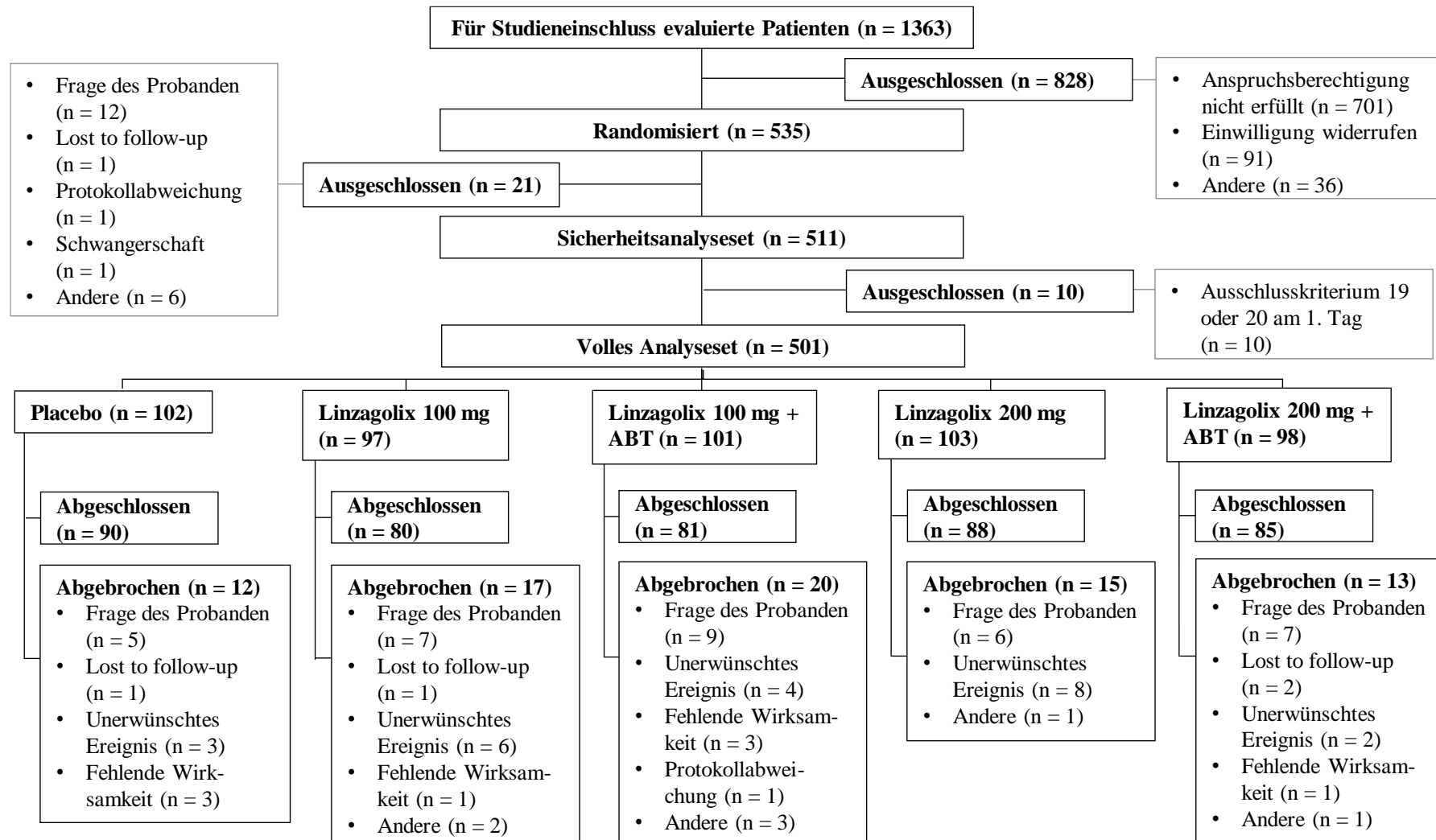


Abbildung 4-39: Flow-Chart der Studie PRIMROSE 2 zu Woche 24

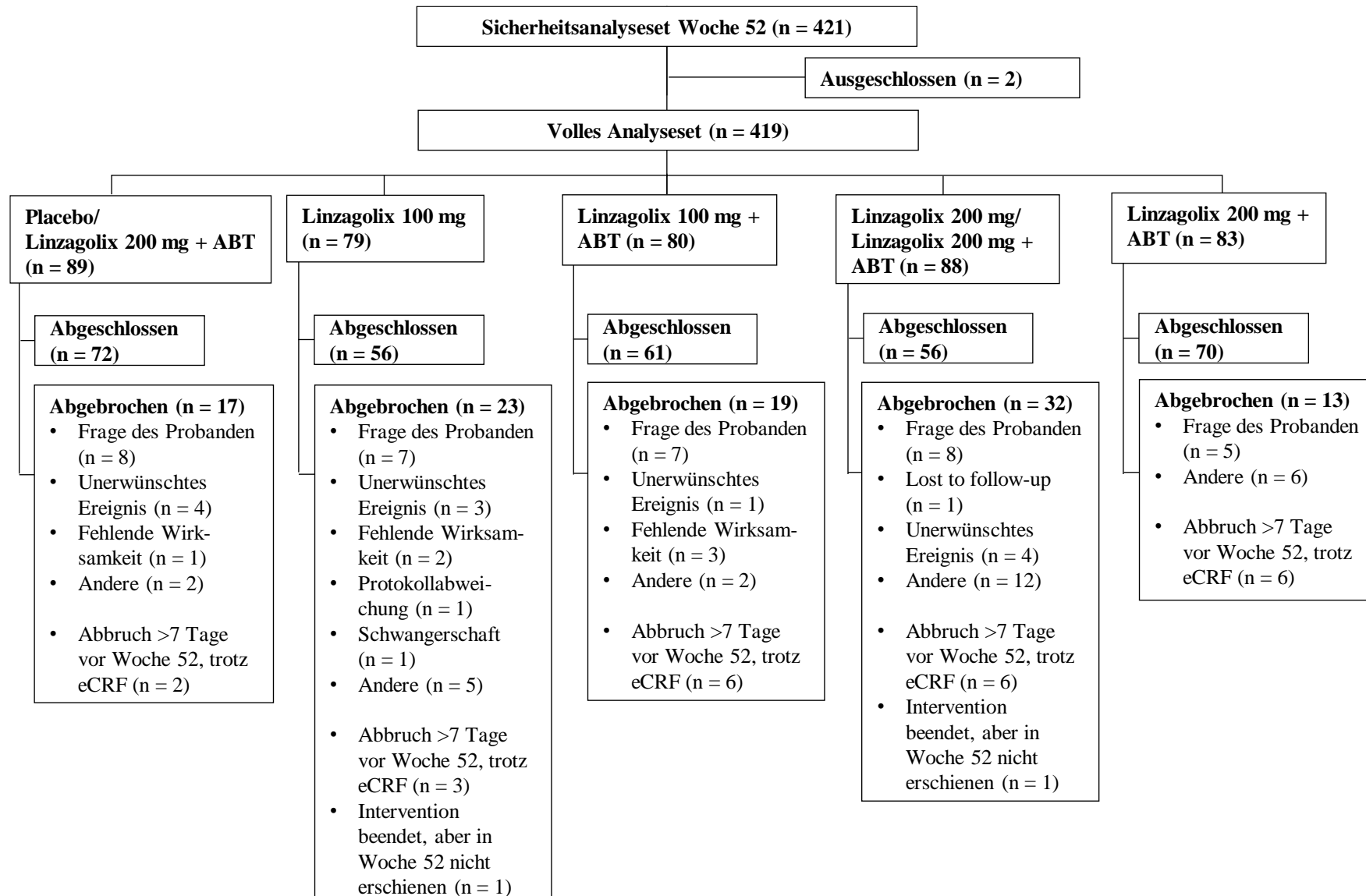


Abbildung 4-40: Flow-Chart der Studie PRIMROSE 2 zu Woche 52

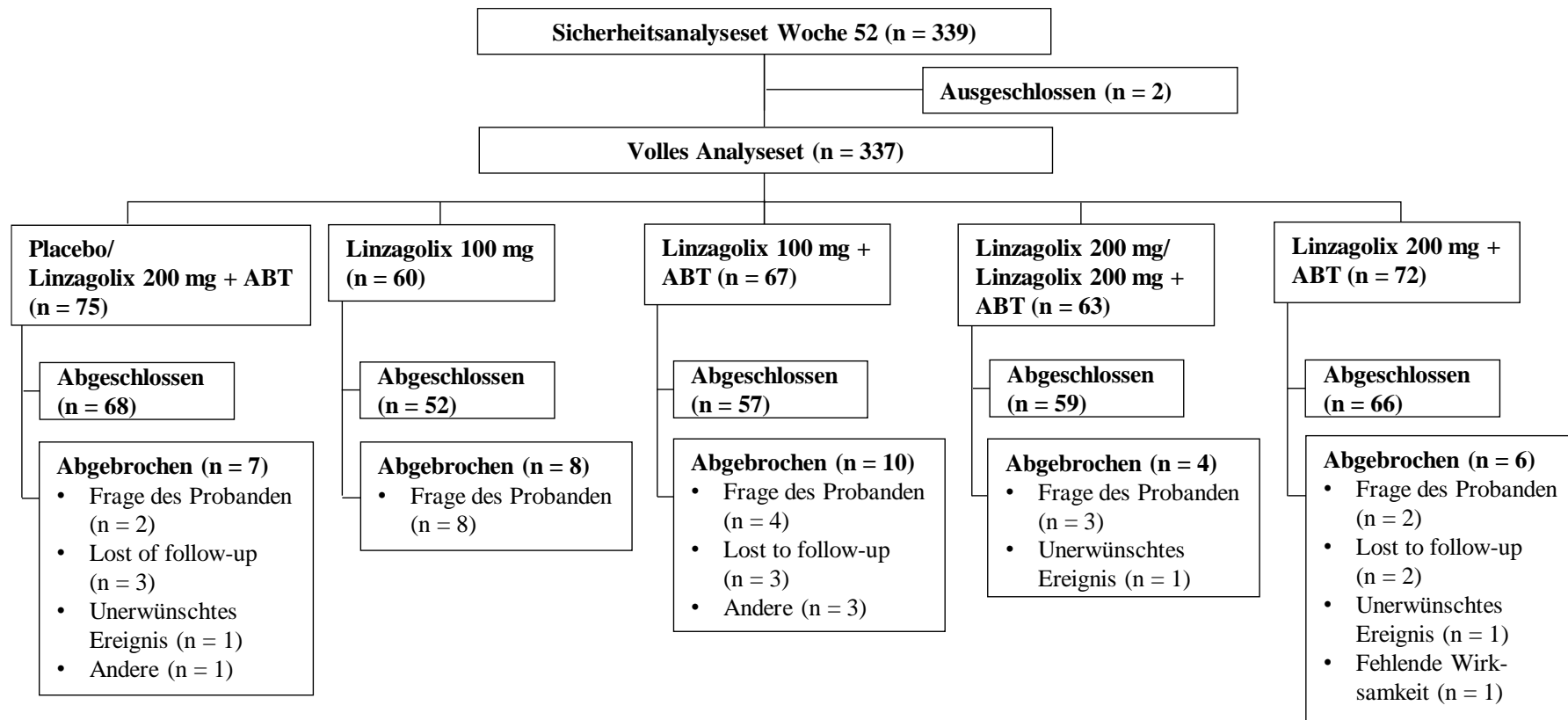


Abbildung 4-41: Flow-Chart der Studie PRIMROSE 2 zu Woche 76

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PRIMROSE 1

Studie: PRIMROSE 1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll der Studie PRIMROSE 1 (2)	A
Statistischer Analyseplan der Studie PRIMROSE 1 (3)	B
Studienbericht der Studie PRIMROSE 1 zu Woche 24 (4) Woche 52 (5) Woche 76 (6)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie.
(A, B, C)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Randomisierung wurde eine computergenerierte Zufallsliste verwendet, die mit der Software FlexRandomizer (Cytel Inc., Boston, MA, USA) erstellt wurde und die Stratifikationsmethode verwendete. Die Zuteilung der Behandlung erfolgte über ein zentrales Interactive Web Response System (IWRS).
(A, B, C)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung der Behandlung erfolgte über ein zentrales Interactive Web Response System (IWRS). Die Gruppenzuteilung war verdeckt.
(A, B, C)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Patientinnen waren verblindet.
(A, B, C)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet.
(A, B, C)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen und Registereinträgen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
(A, B, C)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen und Registereinträgen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Sie entspricht somit der Evidenzstufe Ib (28). Die Zuteilung der Patientinnen in die jeweiligen Studienarme erfolgte mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) anhand einer Computer-generierten Randomisierungsliste entsprechend der zufälligen Behandlungszuordnung auf Basis permutierter Blöcke. Patientinnen und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Alle Endpunkte wurden entsprechend objektiver und adäquater Methoden erhoben und gemäß SAP im FAS bzw. SAF und Woche 52 FAS bzw. Woche 52 SAF ausgewertet. Es liegen auch keine sonstigen Aspekte, die einen Anhaltspunkt für ein hohes Verzerrungspotenzial liefern würden, vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie PRIMROSE 1 wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Reduktion schwerer menstrueller Blutungen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Reduktion schwerer menstrueller Blutungen* wurde gemäß SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis

Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert.

Von 574 randomisierten Patientinnen, wurden 511 Patientinnen (89,0 %) in das FAS eingeschlossen. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies einer relevanten Abweichung von der ITT-Population (> 5 %). Aufgrund der in allen Studienarmen etwa gleichverteilten Abbruchraten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4; Abbruchgründe siehe Abbildung 4-36) ist von keiner bedeutsamen Verzerrung auszugehen, grundsätzlich kann diese allerdings nicht ausgeschlossen werden.

(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Reduktion schwerer menstrueller Blutungen*, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde.

(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelverblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *Reduktion schwerer menstrueller Blutungen* wurde gemäß SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten

Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion schwerer menstrueller Blutungen* wird daher in der Gesamtschau für die Studie PRIMROSE 1 als niedrig eingestuft. (A, B, C)

Endpunkt: Amenorrhoe

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Amenorrhoe* wurde gemäß SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Von 574 randomisierten Patientinnen, wurden 511 Patientinnen (89,0 %) in das FAS eingeschlossen. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies einer relevanten Abweichung von der ITT-Population (> 5 %). Aufgrund der in allen Studienarmen etwa gleichverteilten Abbruchraten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4; Abbruchgründe siehe Abbildung 4-36) ist von keiner bedeutsamen Verzerrung auszugehen, grundsätzlich kann diese allerdings nicht ausgeschlossen werden.
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Amenorrhoe*, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *Amenorrhoe* wurde gemäß SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Amenorrhoe* wird daher in der Gesamtschau für die Studie PRIMROSE 1 als niedrig eingestuft.

(A, B, C)

Endpunkt: Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.

(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen* wurde gemäß SAP für alle anämischen Patientinnen (mit einer Hb-Konzentration < 12 g/dl bei Studienbeginn) des FAS ausgewertet, welches alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigt. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert.

Von 574 randomisierten Patientinnen, wurden 511 Patientinnen (89,0 %) in das FAS eingeschlossen. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies einer relevanten Abweichung von der ITT-Population (> 5 %). Aufgrund der in allen Studienarmen etwa gleichverteilten Abbruchraten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4; Abbruchgründe siehe Abbildung 4-36) ist von keiner bedeutsamen Verzerrung auszugehen, grundsätzlich kann diese allerdings nicht ausgeschlossen werden.

378 Patientinnen des FAS hatten eine einer Hb-Konzentration < 12 g/dl bei Studienbeginn und wurden somit für die Analyse des Endpunkts *Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen* berücksichtigt. Die Abweichung zwischen dem FAS und der anämischen Population beträgt somit 26 %. Aufgrund der vorliegenden Abweichung wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen* nicht adäquat umgesetzt.

(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen*, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde.

(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen* wurde gemäß SAP für alle anämischen Patientinnen (mit einer Hb-Konzentration < 12 g/dl bei Studienbeginn) des FAS ausgewertet, welches alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigt. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Leitlinie E9* und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Die Abweichung zwischen dem FAS und der anämischen Population beträgt 26 %. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen* wird aufgrund der Abweichung zwischen dem FAS und der anämischen Population in der Gesamtschau für die Studie PRIMROSE 1 als hoch eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: Schmerz

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Schmerz* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet, welches alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigt. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis

Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert.

Von 574 randomisierten Patientinnen, wurden 511 Patientinnen (89,0 %) in das FAS eingeschlossen. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies einer relevanten Abweichung von der ITT-Population (> 5 %). Aufgrund der in allen Studienarmen etwa gleichverteilten Abbruchraten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4; Abbruchgründe siehe Abbildung 4-36) ist von keiner bedeutsamen Verzerrung auszugehen, grundsätzlich kann diese allerdings nicht ausgeschlossen werden.

(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Schmerz*, da der Endpunkt anhand adäquater Methoden erhoben wurde.

(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *Schmerz* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet, welches alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigt. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden

in dem FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Schmerz* wird daher in der Gesamtschau für die Studie PRIMROSE 1 als niedrig eingestuft.

(A, B, C)

Endpunkt: PGI-I

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.

(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *PGI-I* wurde gemäß SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Von 574 randomisierten Patientinnen, wurden 511 Patientinnen (89,0 %) in das FAS eingeschlossen. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies einer relevanten Abweichung von der ITT-Population (> 5 %). Aufgrund der in allen Studienarmen etwa gleichverteilten Abbruchraten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4; Abbruchgründe siehe Abbildung 4-36) ist von keiner bedeutsamen Verzerrung auszugehen, grundsätzlich kann diese allerdings nicht ausgeschlossen werden.

(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *PGI-I*, da der Endpunkt anhand adäquater Methoden erhoben wurde.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *PGI-I* wurde gemäß SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *PGI-I* wird daher in der Gesamtschau für die Studie PRIMROSE 1 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: UFS-QoL Symptom Severity Score

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *UFS-QoL Symptom Severity Score* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet, welches alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigt. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert.

Von 574 randomisierten Patientinnen, wurden 511 Patientinnen (89,0 %) in das FAS eingeschlossen. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies einer relevanten Abweichung von der ITT-Population (> 5 %). Aufgrund der in allen Studienarmen etwa gleichverteilten Abbruchraten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4; Abbruchgründe siehe Abbildung 4-36) ist von keiner bedeutsamen Verzerrung auszugehen, grundsätzlich kann diese allerdings nicht ausgeschlossen werden.
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *UFS-QoL Symptom Severity Score*, da der Endpunkt anhand adäquater Methoden erhoben wurde.

(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *UFS-QoL Symptom Severity Score* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet, welches alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigt. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *UFS-QoL Symptom Severity Score* wird daher in der Gesamtschau für die Studie PRIMROSE 1 als niedrig eingestuft.

(A, B, C)

Endpunkt: Reduktion des Myom- und Uterusvolumens

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.

(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Reduktion des Myom- und Uterusvolumens* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet, welches alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigt. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert.

Von 574 randomisierten Patientinnen, wurden 511 Patientinnen (89,0 %) in das FAS eingeschlossen. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies einer relevanten Abweichung von der ITT-Population (> 5 %). Aufgrund der in allen Studienarmen etwa gleichverteilten Abbruchraten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4; Abbruchgründe siehe Abbildung 4-36) ist von keiner bedeutsamen Verzerrung auszugehen, grundsätzlich kann diese allerdings nicht ausgeschlossen werden.

(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Reduktion des Myom- und Uterusvolumens*, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde.

(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *Reduktion des Myom- und Uterusvolumens* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet, welches alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigt. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion des Myom- und Uterusvolumens* wird daher in der Gesamtschau für die Studie PRIMROSE 1 als niedrig eingestuft.

(A, B, C)

Endpunkt: UFS-QoL Gesamtscore

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *UFS-QoL Gesamtscore* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet, welches alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigt. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert.

Von 574 randomisierten Patientinnen, wurden 511 Patientinnen (89,0 %) in das FAS eingeschlossen. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies einer relevanten Abweichung von der ITT-Population (> 5 %). Aufgrund der in allen Studienarmen etwa gleichverteilten Abbruchraten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4; Abbruchgründe siehe Abbildung 4-36) ist von keiner bedeutsamen Verzerrung auszugehen, grundsätzlich kann diese allerdings nicht ausgeschlossen werden.

(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *UFS-QoL Gesamtscore*, da der Endpunkt anhand adäquater Methoden erhoben wurde.

(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *UFS-QoL Gesamtscore* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet, welches alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigt. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *UFS-QoL Gesamtscore* wird daher in der Gesamtschau für die Studie PRIMROSE 1 als niedrig eingestuft.

(A, B, C)

Endpunkt: EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.

(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *EQ-5D VAS* wurde gemäß SAP im FAS, welches alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigt. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen

werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert.

Von 574 randomisierten Patientinnen, wurden 511 Patientinnen (89,0 %) in das FAS eingeschlossen. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies einer relevanten Abweichung von der ITT-Population (> 5 %). Aufgrund der in allen Studienarmen etwa gleichverteilten Abbruchraten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4; Abbruchgründe siehe Abbildung 4-36) ist von keiner bedeutsamen Verzerrung auszugehen, grundsätzlich kann diese allerdings nicht ausgeschlossen werden.

(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *EQ-5D VAS*, da der Endpunkt anhand adäquater Methoden erhoben wurde.

(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet, welches alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigt. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der

Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *EQ-5D VAS* wird daher in der Gesamtschau für die Studie PRIMROSE 1 als niedrig eingestuft

(A, B, C)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.

(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *unerwünschte Ereignisse* wurde gemäß SAP im SAF bzw. Woche 52 SAF ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ihrer erhaltenen Behandlung, berücksichtigen.

Von 574 randomisierten Patientinnen, wurden 526 Patientinnen (91,6 %) in das SAF eingeschlossen. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies einer relevanten Abweichung von der ITT-Population (> 5 %). Aufgrund der in allen Studienarmen etwa gleichverteilten Abbruchraten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4; Abbruchgründe siehe Abbildung 4-36) ist von keiner bedeutsamen Verzerrung auszugehen, grundsätzlich kann diese allerdings nicht ausgeschlossen werden.

(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Unerwünschte Ereignisse*, da der Endpunkt anhand adäquater Methoden erhoben wurde.

(A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *unerwünschte Ereignisse* wurde gemäß SAP im SAF bzw. Woche 52 SAF ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ihrer erhaltenen Behandlung, berücksichtigen. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *unerwünschte Ereignisse* wird daher in der Gesamtschau für die Studie PRIMROSE 1 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: Reduktion der Knochenmineraldichte

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Reduktion der Knochenmineraldichte* wurde gemäß SAP im SAF ausgewertet, welches alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ihrer erhaltenen Behandlung, berücksichtigt. Von 574 randomisierten Patientinnen, wurden 526 Patientinnen (91,6 %) in das SAF eingeschlossen. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies einer relevanten Abweichung von der ITT-Population (> 5 %). Aufgrund der in allen Studienarmen etwa gleichverteilten Abbruchraten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4; Abbruchgründe siehe Abbildung 4-36) ist von keiner bedeutsamen Verzerrung auszugehen, grundsätzlich kann diese allerdings nicht ausgeschlossen werden.
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Reduktion der Knochenmineraldichte*, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde.

(A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelverblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *Reduktion der Knochenmineraldichte* wurde gemäß SAP im SAF ausgewertet, welches alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ihrer erhaltenen Behandlung berücksichtigt. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion der Knochenmineraldichte* wird daher in der Gesamtschau für die Studie PRIMROSE 1 als niedrig eingestuft.

(A, B, C)

Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PRIMROSE 2

Studie: PRIMROSE 2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll der Studie PRIMROSE 2 (7)	A
Statistischer Analyseplan der Studie PRIMROSE 2 (8)	B
Studienbericht der Studie PRIMROSE 2 zu Woche 24 und 52 (9) Woche 76 (10)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie.
(A, B, C)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Randomisierung wurde eine computergenerierte Zufallsliste verwendet, die mit der Software FlexRandomizer (Cytel Inc., Boston, MA, USA) erstellt wurde und die Stratifikationsmethode verwendete. Die Zuteilung der Behandlung erfolgt über ein zentrales Interactive Web Response System (IWRS).
(A, B, C).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung der Behandlung erfolgte über ein zentrales Interactive Web Response System (IWRS). Die Gruppenzuteilung war verdeckt.
(A, B, C).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Patientinnen waren verblindet.
(A, B, C)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet.
(A, B, C)

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen und Registereinträgen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
(A, B, C)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen und Registereinträgen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Sie entspricht somit der Evidenzstufe Ib (28). Die Zuteilung der Patientinnen in die jeweiligen Studienarme erfolgte mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) anhand einer Computer-generierten Randomisierungsliste entsprechend der zufälligen Behandlungsanordnung auf Basis permutierter Blöcke. Patientinnen und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Alle Endpunkte wurden entsprechend objektiver und adäquater Methoden erhoben und gemäß SAP im FAS bzw. SAF und Woche 52 FAS bzw. Woche 52 SAF ausgewertet. Es liegen auch keine sonstigen Aspekte, die einen Anhaltspunkt für ein hohes Verzerrungspotenzial liefern würden, vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie PRIMROSE 2 wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Reduktion schwerer menstrueller Blutungen****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Reduktion schwerer menstrueller Blutungen* wurde gemäß SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis

Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert.

Von 535 randomisierten Patientinnen, wurden 501 Patientinnen (93,6 %) in das FAS eingeschlossen. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies einer relevanten Abweichung von der ITT-Population (> 5 %). Aufgrund der in allen Studienarmen etwa gleichverteilten Abbruchraten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4; Abbruchgründe siehe Abbildung 4-39) ist von keiner bedeutsamen Verzerrung auszugehen, grundsätzlich kann diese allerdings nicht ausgeschlossen werden.

(A, B, C)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Reduktion schwerer menstrueller Blutungen*, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde.

(A, B, C)

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-blindete Phase-III-Studie der Evidenzstufe Ib, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *Reduktion schwerer menstrueller Blutungen* wurde gemäß SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten

Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion schwerer menstrueller Blutungen* wird daher in der Gesamtschau für die Studie PRIMROSE 2 als niedrig eingestuft. (A, B, C)

Endpunkt: Amenorrhoe

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Amenorrhoe* wurde gemäß SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Von 535 randomisierten Patientinnen, wurden 501 Patientinnen (93,6 %) in das FAS eingeschlossen. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies einer relevanten Abweichung von der ITT-Population (> 5 %). Aufgrund der in allen Studienarmen etwa gleichverteilten Abbruchraten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4; Abbruchgründe siehe Abbildung 4-39) ist von keiner bedeutsamen Verzerrung auszugehen, grundsätzlich kann diese allerdings nicht ausgeschlossen werden.
(A, B, C)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Amenorrhoe*, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde.
(A, B, C)

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *Amenorrhoe* wurde gemäß SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Amenorrhoe* wird daher in der Gesamtschau für die Studie PRIMROSE 2 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.

(A, B, C)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen* wurde gemäß SAP für alle anämischen Patientinnen (mit einer Hb-Konzentration < 12 g/dl bei Studienbeginn) des FAS bzw. Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Leitlinie E9* und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert.

Von 535 randomisierten Patientinnen, wurden 501 Patientinnen (93,6 %) in das FAS eingeschlossen. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies einer relevanten Abweichung von der ITT-Population (> 5 %). Aufgrund der in allen Studienarmen etwa gleichverteilten Abbruchraten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4; Abbruchgründe siehe Abbildung 4-39) ist von keiner bedeutsamen Verzerrung auszugehen, grundsätzlich kann diese allerdings nicht ausgeschlossen werden.

284 Patientinnen des FAS hatten eine einer Hb-Konzentration < 12 g/dl bei Studienbeginn und wurden somit für die Analyse des Endpunkts *Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen* berücksichtigt. Die Abweichung zwischen dem FAS und der anämischen Population beträgt somit 43,3 % ((501-284)/501). Aufgrund der vorliegenden Abweichung wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen* nicht adäquat umgesetzt.

(A, B, C)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen*, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde.

(A, B, C)

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen* wurde gemäß SAP für alle anämischen Patientinnen (mit einer Hb-Konzentration < 12 g/dl bei Studienbeginn) des FAS bzw. Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Leitlinie E9* und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Die Abweichung zwischen dem FAS und der anämischen Population beträgt 43,3 %. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen* wird aufgrund der Abweichung zwischen dem FAS und der anämischen Population in der Gesamtschau für die Studie PRIMROSE 1 als hoch eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: Schmerz

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Schmerz* wurde gemäß SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten

Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Von 535 randomisierten Patientinnen, wurden 501 Patientinnen (93,6 %) in das FAS eingeschlossen. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies einer relevanten Abweichung von der ITT-Population (> 5 %). Aufgrund der in allen Studienarmen etwa gleichverteilten Abbruchraten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4; Abbruchgründe siehe Abbildung 4-39) ist von keiner bedeutsamen Verzerrung auszugehen, grundsätzlich kann diese allerdings nicht ausgeschlossen werden.
(A, B, C)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Schmerz*, da der Endpunkt anhand adäquater Methoden erhoben wurde.
(A, B, C)

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *Schmerz* wurde gemäß SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der

Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Schmerz* wird daher in der Gesamtschau für die Studie PRIMROSE 2 als niedrig eingestuft.

(A, B, C)

Endpunkt: PGI-I

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.

(A, B, C)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *PGI-I* wurde gemäß SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Von 535 randomisierten Patientinnen, wurden 501 Patientinnen (93,6 %) in das FAS eingeschlossen. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies einer relevanten Abweichung von der ITT-Population (> 5 %). Aufgrund der in allen Studienarmen etwa gleichverteilten Abbruchraten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4; Abbruchgründe siehe Abbildung 4-39) ist von keiner bedeutsamen Verzerrung auszugehen, grundsätzlich kann diese allerdings nicht ausgeschlossen werden.

(A, B, C)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *PGI-I*, da der Endpunkt anhand adäquater Methoden erhoben wurde.
(A, B, C)

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *PGI-I* wurde gemäß SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *PGI-I* wird daher in der Gesamtschau für die Studie PRIMROSE 1 als niedrig eingestuft.

(A, B, C)

Endpunkt: UFS-QoL Symptom Severity Score

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *UFS-QoL Symptom Severity Score* wurde gemäß SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Leitlinie E9* und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert.

Von 535 randomisierten Patientinnen, wurden 501 Patientinnen (93,6 %) in das FAS eingeschlossen. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies einer relevanten Abweichung von der ITT-Population (> 5 %). Aufgrund der in allen Studienarmen etwa gleichverteilten Abbruchraten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4; Abbruchgründe siehe Abbildung 4-39) ist von keiner bedeutsamen Verzerrung auszugehen, grundsätzlich kann diese allerdings nicht ausgeschlossen werden.

(A, B, C)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *UFS-QoL Symptom Severity Score*, da der Endpunkt anhand adäquater Methoden erhoben wurde.

(A, B, C)

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *UFS-QoL Symptom Severity Score* wurde gemäß SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *UFS-QoL Symptom Severity Score* wird daher in der Gesamtschau für die Studie PRIMROSE 2 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: Reduktion des Myom- und Uterusvolumens

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Reduktion des Myom- und Uterusvolumens* wurde gemäß SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der

Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert.

Von 535 randomisierten Patientinnen, wurden 501 Patientinnen (93,6 %) in das FAS eingeschlossen. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies einer relevanten Abweichung von der ITT-Population (> 5 %). Aufgrund der in allen Studienarmen etwa gleichverteilten Abbruchraten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4; Abbruchgründe siehe Abbildung 4-39) ist von keiner bedeutsamen Verzerrung auszugehen, grundsätzlich kann diese allerdings nicht ausgeschlossen werden.

(A, B, C)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Reduktion des Myom- und Uterusvolumens*, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde.

(A, B, C)

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *Reduktion des Myom- und Uterusvolumens* wurde gemäß SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt.

Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion des Myom- und Uterusvolumens* wird daher in der Gesamtschau für die Studie PRIMROSE 2 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: UFS-QoL Gesamtscore

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *UFS-QoL Gesamtscore* wurde gemäß SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert.

Von 535 randomisierten Patientinnen, wurden 501 Patientinnen (93,6 %) in das FAS eingeschlossen. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies einer relevanten Abweichung von der ITT-Population (> 5 %). Aufgrund der in allen Studienarmen etwa gleichverteilten Abbruchraten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4; Abbruchgründe siehe Abbildung 4-39) ist von keiner bedeutsamen Verzerrung auszugehen, grundsätzlich kann diese allerdings nicht ausgeschlossen werden.

(A, B, C)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *UFS-QoL Gesamtscore*, da der Endpunkt anhand adäquater Methoden erhoben wurde.

(A, B, C)

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelverblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *UFS-QoL Gesamtscore* wurde gemäß SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *UFS-QoL Gesamtscore* wird daher in der Gesamtschau für die Studie PRIMROSE 2 als niedrig eingestuft.

(A, B, C)

Endpunkt: EQ-5D VAS

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *EQ-5D VAS* wurde gemäß SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Von 535 randomisierten Patientinnen, wurden 501 Patientinnen (93,6 %) in das FAS eingeschlossen. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies einer relevanten Abweichung von der ITT-Population (> 5 %). Aufgrund der in allen Studienarmen etwa gleichverteilten Abbruchraten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4; Abbruchgründe siehe Abbildung 4-39) ist von keiner bedeutsamen Verzerrung auszugehen, grundsätzlich kann diese allerdings nicht ausgeschlossen werden.
(A, B, C)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *EQ-5D VAS*, da der Endpunkt anhand adäquater Methoden erhoben wurde.
(A, B, C)

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* wurde gemäß SAP im FAS und Woche 52 FAS ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Patientinnen, die aufgrund einer verzögerten, d. h. erst nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation an Tag 1 verfügbaren, Kenntnis der Ergebnisse der Knochenmineraldichte- und Laborwertmessung, die vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation erhoben wurden, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (Ausschlusskriterium 19 bzw. 20), wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen, deren Erhebung der Knochenmineraldichte und Laborwerte zur Bewertung der Ausschlusskriterien 19 bzw. 20 nach Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation stattfand, wurden in dem FAS bzw. Woche 52 FAS berücksichtigt, um mögliche Verzerrungen durch Ausschlüsse im Zusammenhang mit der Behandlung auszuschließen. Dieses Vorgehen ist konform mit der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) Leitlinie E9 und wurde auch seitens der EMA im Rahmen der Zulassung akzeptiert. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *EQ-5D VAS* wird daher in der Gesamtschau für die Studie PRIMROSE 2 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *unerwünschte Ereignisse* wurde gemäß SAP im SAF bzw. Woche 52 SAF ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen.

Von 535 randomisierten Patientinnen, wurden 511 Patientinnen (95,5 %) in das SAF eingeschlossen. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F ist das ITT-Prinzip somit adäquat umgesetzt (Abweichung von der ITT-Population (< 5 %)).(A, B, C)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Unerwünschte Ereignisse*, da der Endpunkt anhand adäquater Methoden erhoben wurde.
(A, B, C).

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *unerwünschte Ereignisse* wurde gemäß SAP im SAF bzw. Woche 52 SAF ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *unerwünschte Ereignisse* wird daher in der Gesamtschau für die Studie PRIMROSE 1 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: Reduktion der Knochenmineraldichte

6. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.

(A, B, C)

7. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Reduktion der Knochenmineraldichte* wurde gemäß SAP im SAF bzw. Woche 52 SAF ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen.

Von 535 randomisierten Patientinnen, wurden 511 Patientinnen (95,5 %) in das SAF eingeschlossen. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F ist das ITT-Prinzip somit adäquat umgesetzt (Abweichung von der ITT-Population (< 5 %)).(A, B, C)

8. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Reduktion der Knochenmineraldichte*, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde.

(A, B, C).

9. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PRIMROSE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *Reduktion der Knochenmineraldichte* wurde gemäß SAP im SAF bzw. Woche 52 SAF ausgewertet, welche alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (nach Woche 24 für das Woche 52 FAS) erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung, berücksichtigen. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des

Endpunkts *Reduktion der Knochenmineraldichte* wird daher in der Gesamtschau für die Studie PRIMROSE 1 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
