

# Behandlung Endometriose-bedingter Schmerzen mit der Relugolix-Kombinationstherapie: Ergebnisse der Phase-III-Studien SPIRIT 1 und 2

V. Bartsch

## ZUSAMMENFASSUNG

Durch das ektope Wachstum endometriumartiger Zellen außerhalb des Cavum uteri leiden viele Frauen mit Endometriose unter Dysmenorrhoe, chronischen Unterbauchschmerzen und anderen Symptomen. Ziel einer hormonellen Therapie ist die Induktion einer dauerhaften Amenorrhoe, was allerdings mit hypoöstrogenen Nebenwirkungen verbunden sein kann. Mit dem oral verabreichbaren, schnell wirksamen GnRH-Antagonisten Relugolix werden durch die Kombination mit Estradiol und Norethisteronacetat eine zu starke Östrogensuppression und die damit verbundenen Nebenwirkungen reduziert. In den beiden parallel durchgeführten, methodisch weitgehend identischen Phase-III-Zulassungsstudien SPIRIT 1 und 2 wurden insgesamt 1.250 prämenopausale Frauen mit mittelschweren bis schweren Endometriose-bedingten Schmerzen unter Doppelblindbedingungen 1:1:1 in drei Studienarme randomisiert: Placebo für 24 Wochen, Relugolix-Kombinationstherapie (1x täglich Relugolix 40 mg + Estradiol 1 mg + Norethisteronacetat 0,5 mg) für 24 Wochen oder verzögerte Relugolix-Kombinationstherapie (12 Wochen Monotherapie mit 40 mg Relugolix, gefolgt von einer 12-wöchigen Relugolix-Kombinationstherapie). 213 Patientinnen beendeten die Studie vor Ablauf von 24 Wochen. Im Anschluss an die Randomisierungsphase konnten alle verbliebenen Frauen an einer 80-wöchigen Langzeit-Verlängerungsstudie teilnehmen, in der sie mit der Relugolix-Kombination behandelt wurden; diese Möglichkeit nahmen 802 Frauen wahr.

In SPIRIT 1 und 2 erfüllten jeweils 75 % der Patientinnen nach 24-wöchiger Relugolix-Kombinationstherapie die Ansprechkriterien für eine Besserung der Dysmenorrhoe (vs. 27 % mit Placebo in SPIRIT 1 und 30 % in SPIRIT 2; Unterschied zu Placebo jeweils  $p < 0,0001$ ). Bezüglich des zweiten koprimären Endpunkts, Besserung der nichtmenstruellen Unterbauchschmerzen, betrug die Ansprechrate auf die Relugolix-Kombinationstherapie 58 % der Patientinnen in SPIRIT 1 und 66 % in SPIRIT 2 (vs. 40 % bzw. 43 % mit Placebo; Unterschied zu Placebo jeweils  $p < 0,0001$ ). Entsprechend nahm in beiden Studien der Bedarf an Analgetika (auch Opioiden) während der Relugolix-Kombinationstherapie ab. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse war in allen Studiengruppen sehr ähnlich. Hitzewallungen kamen während der verzögerten Relugolix-Kombinationstherapie häufiger vor (zumeist während der Relugolix-Monotherapie). In beiden Studien nahm unter der Relugolix-Kombinationstherapie die mittlere Knochenmineraldichte (BMD) an Lendenwirbelsäule und Gesamt-Hüftgelenk um weniger als 1 % ab. Insgesamt zeigen die Ergebnisse von SPIRIT 1 und 2, dass die Relugolix-Kombinationstherapie zu einer signifikanten Besserung Endometriose-bedingter Schmerzen führt, den Analgetikabedarf reduziert und dabei gut verträglich ist und die Lebensqualität verbessert. Damit eröffnet diese Kombination eine neue vielversprechende Möglichkeit für die medikamentöse Behandlung Endometriose-bedingter Schmerzen.

## Schlüsselwörter:

Relugolix • GnRH-Antagonisten • SPIRIT 1 • SPIRIT 2 • Endometriose • Schmerzen • Dysmenorrhoe • Unterbauchschmerzen • Knochenmineraldichte

## 1. HINTERGRUND

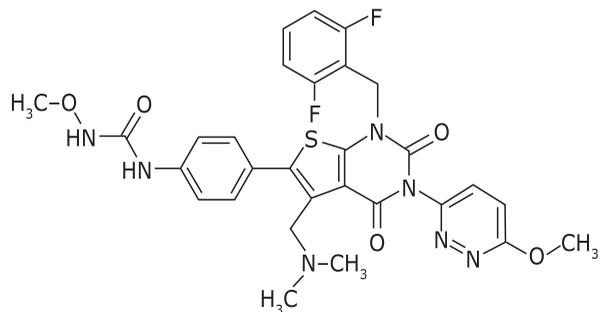
Die Endometriose ist eine estrogenabhängige entzündliche Erkrankung, von der 6–10 % aller Frauen im reproduktiven Alter betroffen sind (Eskenazi u. Warner, 1997). Die Erkrankung ist durch das oberflächliche, manchmal auch tief infiltrierende Wachstum von endometriumartigen Zellen außerhalb des Cavum uteri gekennzeichnet, vor allem im Bereich des abdominalen Peritoneums, der Ovarien und des rektovaginalen Septums; seltener sind Zwerchfell, Pleura und Perikard betroffen (Giudice, 2010). Weshalb es zu dieser Auswanderung und extrauterinen Ansiedlung dieser endometriumartigen Zellen kommt, ist nach wie vor nicht geklärt. Neben einer retrograden Menstruation werden immunologische, genetische, epigenetische und Umwelt-Faktoren diskutiert (Gruber u. Mechsner, 2021). Die ektopen endometrialen Läsionen lösen eine Entzündungsreaktion aus, verbunden mit Gefäßneubildung, Adhäsionen, Fibrosen, Vernarbung, neuronaler Infiltration und anatomischen Deformierungen; dies wiederum kann bei den Betroffenen zu Dysmenorrhoe, aber auch chronischen Unterbauchschmerzen, Infertilität und anderen Symptomen führen (Giudice, 2010).

Die Behandlung Endometriose-bedingter Beschwerden ist symptomatisch ausgerichtet und stützt sich im Wesentlichen auf konservative Therapieformen und operative Maßnahmen (S2k-Leitlinie, 2020). Ziel der hormonellen Therapie ist die Induktion einer dauerhaften Amenorrhoe. Als Erstsubstanz wird in Deutschland ein geeignetes Gestagen (z. B. Dienogest) empfohlen, in der Zweitlinie können kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK), andere Gestagene und GnRH-Analoga zum Einsatz kommen (S2k-Leitlinie, 2020). Allerdings sind in Deutschland nur Dienogest und GnRH-Analoga zur Behandlung der Endometriose zugelassen, andere Gestagene oder KOK werden off-label verordnet. Die als Zweitlinientherapie eingesetzten intramuskulär oder subkutan injizierbaren Depotformulierungen von GnRH-Agonisten sind zwar bei Endometriose-bedingten Schmerzen wirksam, doch hypoöstrogene Nebenwirkungen wie die Abnahme der Knochenmineraldichte (BMD) als Folge einer kompletten Estrogensuppression limitieren ihren Einsatz auf 6 Monate in Monotherapie bzw. 12 Monate in Kombination mit einer geeigneten Add-back-Therapie (Ferreiro et al., 2018; Ferreira u. Migoya, 2022). Dagegen hemmen oral verabreichbare, nichtpeptidische GnRH-Antagonisten wie Elagolix, Linzagolix und Relugolix die Estrogensynthese in dosisabhängiger Weise, sodass es durch individuelle Dosisanpassung und die Kombination mit einer Add-back-Therapie möglich ist, Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte gegeneinander auszutarieren (Ng et al., 2017; Xin et al., 2023). Mit dieser Wirkstoffklasse haben sich daher neue Optionen für die Behandlung von

Uterusmyomen, Endometriose und anderen durch Sexualhormone induzierten Erkrankungen eröffnet.

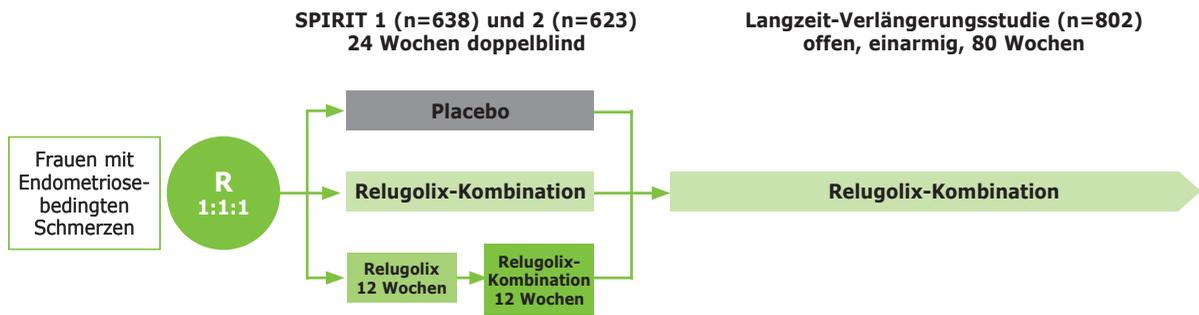
## 2. ENTWICKLUNG DES ORALEN GNRH-ANTAGONISTEN RELUGOLIX

Relugolix ist ein oraler GnRH-Antagonist, der in den USA bereits in Kombination mit Estradiol und Norethisteronacetat für die Behandlung starker Menstruationsblutungen aufgrund von Uterusmyomen und mäßigen bis starken Schmerzen im Zusammenhang mit Endometriose zugelassen ist (Strukturformel siehe **Abbildung 1**). In der EU steht der Wirkstoff als Monotherapie (**Orgovyx®**) zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und als Kombinationspräparat **Ryego®** (Relugolix + Estradiol + Norethisteronacetat) für die Behandlung von durch Uterusmyomen hervorgerufenen Beschwerden zur Verfügung (Zulassung auf Basis des Phase-III-LIBERTY-Studienprogramms [Al-Hendy et al., 2021]), die Zulassung von Ryego® für Endometriose-bedingte Schmerzen wird auf der Basis der Phase-III-Studien SPIRIT 1 und 2 (Giudice et al., 2022) noch in diesem Jahr erwartet.



**Abbildung 1.** Strukturformel von Relugolix  
(nach Ali et al., 2022)

Relugolix bindet kompetitiv und reversibel an die GnRH-Rezeptoren im Vorderlappen der Hypophyse und hemmt auf diese Weise die Freisetzung von follikelstimulierendem und luteinisierendem Hormon (FSH und LH) in das Blutgefäßsystem (Miwa et al., 2011). Bei Frauen verhindern die reduzierten FSH-Spiegel die natürliche Follikelentwicklung, sie unterdrücken die Bildung von Estradiol in den Ovarien und in Verbindung mit den niedrigen LH-Spiegeln die Bildung des Corpus luteum und Progesteron. Durch die supprimierten Estradiol- und Progesteronspiegel wiederum kommt es zur Besserung der Myom- und Endometriose-bedingten Symptome. Das Konzept der oralen Kombinationstherapie aus Relugolix 40 mg mit



**Abbildung 2.** Design der Doppelstudie SPIRIT 1 und 2

einer Add-Back-Therapie von Estradiol (E2) 1 mg und Norethisteronacetat (NETA) 0,5 mg (einmal täglich 1 Tablette **Ryeqo**®) wurde entwickelt, um die Estradiolspiegel auf einem Niveau zu halten, das dem der frühen follikulären Phase des Menstruationszyklus entspricht (Cramer *et al.*, 2002; Stricker *et al.*, 2006). Auf diese Weise lassen sich hypoestrogene Effekte wie etwa vasomotorische Symptome (z. B. Hitzewallungen) und eine BMD-Abnahme minimieren, sodass eine langfristige symptomatische Behandlung von Myomen und Endometriose möglich wird, verbunden mit einer Besserung der Lebensqualität (Ferreira *u. Migoya*, 2022).

### Fact Box Pharmakokinetik Relugolix

- Oral verabreichbarer Nichtpeptid-GnRH-Antagonist.
- Schnelle Resorption: Erster Serumspiegel-Peak 15 Minuten nach Einnahme, nachfolgend weitere Peaks bis 12 Stunden.
- Terminale Eliminations-Halbwertszeit  $61,5 \pm 13,2$  Stunden.
- Effektive Halbwertszeit ca. 25 Stunden (Fachinformation Ryeqo®).
- Absolute Bioverfügbarkeit 11,6 % aufgrund intestinalem P-gp-vermitteltem Efflux.
- Mehrere Eliminationsmechanismen inkl. CYP3A, CYP2C8, renale und biliäre Ausscheidung.
- Mäßige bis schwere Niereninsuffizienz und leichte bis mittelschwere Leberinsuffizienz sind ohne klinisch relevanten Einfluss auf die Relugolix-Exposition.

(nach Ferreira *u. Migoya*, 2022)

### 3. METHODIK DER ZULASSUNGSSTUDIEN SPIRIT 1 UND 2

SPIRIT 1 (NCT03204318, EudraCT 2017-001588-19) und SPIRIT 2 (NCT03204331, EudraCT 2017-001632-19) sind zwei parallel durchgeführte multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien, an denen weltweit insgesamt 219 Zentren teilnahmen (Giudice *et al.*, 2022). Das Studiendesign ist in **Abbildung 2** dargestellt. Mit ganz wenigen Ausnahmen beteiligten sich alle Zentren an nur einer der beiden Studien. Dem Konzept der Doppelstudie lag die Notwendigkeit zugrunde, die Reproduzierbarkeit der therapeutischen Wirkung im Rahmen des Zulassungsverfahrens nachweisen zu können.

#### 3.1 Wichtigste Einschlusskriterien

- Zugelassen waren prämenopausale Frauen im Alter von 18–50 Jahren mit einer in den zurückliegenden 10 Jahren aufgetretenen Endometriose (chirurgischer oder direkter visueller Nachweis mit/ohne histologischer Bestätigung oder alleinige histologische Diagnosestellung) in Verbindung mit mittelschweren bis schweren Endometriose-bedingten Schmerzen.
- Frauen, die beim Screening über eine mindestens mittelschwere Dysmenorrhoe während ihrer letzten Periode in Verbindung mit mittelschweren bis schweren nichtmenstruellen Unterbauchschmerzen berichteten, durchliefen eine durchschnittlich 35-tägige Placebo-Vorlaufphase, während der sie eine Dysmenorrhoe mit einem Schweregrad von  $\geq 4$  auf einer 11-stufigen numerischen Rating-Skala (NRS; 0 = keine Schmerzen bis 10 = unvorstellbar heftige Schmerzen) an mindestens 2 Tagen und einen mittleren nichtmenstruellen Unterbauch-Schmerzscore von  $\geq 2,5$  (oder von 1,25, wenn der Schmerzscore an mindestens 4 Tagen  $\geq 5$  betrug) aufweisen mussten.
- Die Frauen mussten an mindestens 3 Tagen während der Vorlaufphase Monatsblutungen gehabt haben.

- Während der Studie war eine nichthormonelle Kontrazeption vorgeschrieben.

### 3.2 Wichtigste Ausschlusskriterien

- Z-Score der BMD (gemessen mittels DXA) von -2 im Bereich von Lendenwirbelsäule, Gesamt-Hüftgelenk oder Schenkelhals.
- Anamnestisch bekannte, nicht auf eine Endometriose zurückzuführende chronische Unterbauchschmerzen.
- Bestehende Kontraindikation für eine kombinierte Hormontherapie.

### 3.3 Studienendpunkte

- **Koprimäre Endpunkte** waren in beiden Studien die Ansprechraten bezüglich Dysmenorrhoe und nichtmenstruellen Unterbauchschmerzen, jeweils auf Basis des NRS-Scores im Vergleich von Placebo vs. Relugolix-Kombinationstherapie nach 24 Wochen:
  - Ansprechen der Dysmenorrhoe: mittlere Reduktion des entsprechenden NRS-Scores um  $\geq 2,8$  Punkte und keine Zunahme des Analgetikabedarfs;
  - Ansprechen der nichtmenstruellen Unterbauchschmerzen: mittlere Reduktion des entsprechenden NRS-Scores um  $\geq 2,1$  Punkte und keine Zunahme des Analgetikabedarfs.
- **Sekundäre Endpunkte** waren die entsprechenden Ansprechraten im Studienarm mit verzögerter Relugolix-Kombinationstherapie vs. Placebo.
- Weitere **sekundäre Schlüsselendpunkte** waren im Vergleich von Relugolix-Kombinationstherapie vs. Placebo in Woche 24:
  - Schmerzdomänen-Score des Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30); dieser Fragebogen misst aus Patientensicht die Auswirkungen der Schmerzen auf Mobilität und körperliche Belastbarkeit, Schlaf, Appetit, soziale Teilhabe und Berufstätigkeit;
  - Durchschnittswert des NRS-Scores für Dysmenorrhoe;
  - Durchschnittswert des NRS-Scores für nichtmenstruelle Unterbauchschmerzen;
  - Durchschnittswert des NRS-Scores für Unterbauchschmerzen insgesamt;
  - Durchschnittswert des NRS-Scores für Dyspareunie;
  - Prozentualer Anteil von Patientinnen, die wegen ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen *keine* Opiode erhielten;
  - Prozentualer Anteil von Patientinnen, die wegen ihrer Endometriose-bedingten Schmerzen *keine* Analgetika erhielten (SPIRIT 1);
  - Veränderung des Analgetikabedarfs (gemessen am durchschnittlichen Tablettenverbrauch pro Tag) gegenüber dem Ausgangswert (SPIRIT 2).

## 3.4 Ablauf der Studien

### 3.4.1 Randomisierung

Die Studienteilnehmerinnen wurden randomisiert im Verhältnis 1:1:1 einem der drei folgenden Studienarme zugeordnet: Placebo, Behandlung mit der Relugolix-Kombination (Ryeqo®) und eine verzögerte Relugolix-Kombinationstherapie. Letztere diente dazu, BMD und vasomotorische Symptome einer 12-wöchigen Relugolix-Monotherapie mit denen einer 12-wöchigen Therapie mit dem Relugolix-Kombinationspräparat zu vergleichen und so die Effektivität der Add-back-Therapie nachzuweisen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika vs. alle anderen Regionen) und der Zeit seit chirurgischer Diagnosestellung der Endometriose (<5 vs.  $\geq 5$  Jahre).

### 3.4.2 Dokumentation

Die Studienteilnehmerinnen wurden mit Smartphones ausgestattet, mit denen sie anhand einer App ein elektronisches Tagebuch führten. Zu dokumentieren waren die Compliance mit der Studienmedikation, Menstruationsblutungen, Endometriose-bedingte Schmerzen und die Einnahme von Analgetika. Die Intensität von Dysmenorrhoe, nichtmenstruellen Unterbauchschmerzen und Dyspareunie bewerteten die Patientinnen mit Hilfe der

### Fact Box Methodik von SPIRIT 1 und 2

- Zwei replikative Phase-III-Studien (multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert) mit nahezu identischem Design.
- Teilnahmeberechtigt waren prämenopausale Frauen mit mittelschweren bis schweren Endometriose-bedingten Schmerzen.
- Drei Studienarme, Behandlung jeweils für 24 Wochen: Placebo vs. Relugolix-Kombinationstherapie vs. verzögerte Relugolix-Kombinationstherapie (12 Wochen Relugolix-Mono, dann 12 Wochen Relugolix-Kombinationstherapie).
- Koprimäre Endpunkte waren die Ansprechraten in Woche 24 für Dysmenorrhoe und nichtmenstruelle Unterbauchschmerzen, jeweils basierend auf einem numerischen Scorewert und dem Analgetikabedarf, im Vergleich von Relugolix-Kombinationstherapie vs. Placebo.

<b>Tabelle 1.</b> Demographische und klinische Ausgangsmerkmale in SPIRIT 1 und 2 (nach Giudice et al., 2022)						
	<b>SPIRIT 1</b>			<b>SPIRIT 2</b>		
	Placebo (n=212)	Relugolix- Kombinationstherapie (n=212)	Verzögerte Relugolix- Kombinationstherapie (n=211)	Placebo (n=204)	Relugolix- Kombinationstherapie (n=206)	Verzögerte Relugolix- Kombinationstherapie (n=206)
Alter, Jahre	34,2 (6,6)	33,9 (6,3)	34,3 (6,7)	33,6 (6,5)	33,8 (6,7)	33,7 (6,8)
Body Mass Index	26,1 (6,4)	25,6 (6,0)	25,7 (6,1)	25,8 (6,0)	26,1 (6,5)	26,2 (5,9)
<b>Ethnie</b>						
Weiß	193 (91 %)	194 (92 %)	194 (92 %)	183 (90 %)	186 (90 %)	188 (91 %)
Schwarz	12 (6 %)	13 (6 %)	10 (5 %)	12 (6 %)	14 (7 %)	10 (5 %)
Sonstige	7 (3 %)	5 (2 %)	7 (3 %)	9 (4 %)	6 (3 %)	8 (4 %)
<b>Geographische Region</b>						
Nordamerika	40 (19 %)	40 (19 %)	41 (19 %)	49 (24 %)	50 (24 %)	50 (24 %)
Europa	143 (67 %)	146 (69 %)	143 (68 %)	122 (60 %)	124 (60 %)	122 (59 %)
Alle anderen	29 (14 %)	26 (12 %)	27 (13 %)	33 (16 %)	32 (16 %)	34 (17 %)
Zeit seit chirurgischer Diagnose der Endometriose, Jahre	3,8 (3,3)	3,8 (3,2)	4,4 (4,1)	3,8 (3,0)	4,1 (3,5)	4,2 (3,5)
<5 Jahre	148 (70 %)	151 (71 %)	135 (64 %)	143 (70 %)	137 (67 %)	135 (66 %)
5–10 Jahre	64 (30 %)	61 (29 %)	76 (36 %)	61 (30 %)	69 (33 %)	71 (34 %)
<b>Knochenmineraldichte, Z-Score</b>						
Lendenwirbelsäule	0,18 (1,1)	0,17 (1,1)	0,19 (1,1)	0,35 (1,0)	0,23 (1,1)	0,25 (1,1)
Gesamt-Hüftgelenk	0,05 (0,9)	-0,01 (0,9)	0,03 (0,9)	0,12 (1,0)	0,1 (1,0)	0,06 (1,0)
<b>Patient-Reported Outcomes</b>						
Dysmenorrhoe NRS-Score	7,1 (1,7)	7,2 (1,7)	7,0 (1,8)	7,0 (1,6)	7,1 (1,6)	6,9 (1,5)
<7	90 (43 %)	84 (40 %)	97 (46 %)	96 (47 %)	92 (45 %)	97 (47 %)
≥7	122 (58 %)	128 (60 %)	114 (54 %)	108 (53 %)	114 (55 %)	109 (53 %)
Nichtmenstrueller Unterbauchschmerz NRS-Score	5,8 (1,8)	5,9 (2,0)	5,6 (2,0)	5,5 (1,9)	5,8 (1,9)	5,5 (1,9)
<4	43 (20 %)	43 (20 %)	53 (25 %)	45 (22 %)	42 (20 %)	55 (27 %)
≥4	169 (80 %)	169 (80 %)	158 (75 %)	159 (78 %)	164 (80 %)	151 (73 %)
Dyspareunie NRS-Score	5,7 (2,3)	5,7 (2,3)	5,3 (2,4)	5,3 (2,3)	5,5 (2,3)	5,4 (2,1)
<7	113/165 (68 %)	112/174 (64 %)	126/176 (72 %)	131/162 (81 %)	127/173 (73 %)	129/167 (77 %)
≥7	52/165 (32 %)	62/174 (36 %)	50/176 (28 %)	31/162 (19 %)	46/173 (27 %)	38/167 (23 %)
EHP-30 Schmerzdomäne	55,5 (16,0)	58,3 (16,7)	55,5 (16,8)	55,0 (16,2)	56,2 (17,1)	55,5 (15,2)
<50	67/208 (32 %)	60/208 (29 %)	70/208 (34 %)	74 (36 %)	62/203 (31 %)	62 (30 %)
≥50	141/208 (67 %)	148/208 (71 %)	138/208 (66 %)	130 (64 %)	141/203 (69 %)	144 (70 %)
<b>Analgetikabedarf während der Vorlaufphase</b>						
Nur Nichtopioide	137 (65 %)	128 (60 %)	124 (59 %)	97 (48 %)	97 (47 %)	94 (46 %)
Opioide ± Nichtopioide	52 (26 %)	64 (30 %)	65 (31 %)	95 (47 %)	100 (49 %)	101 (49 %)

Die Angaben sind Mittelwerte (Standardabweichung) bzw. Anzahl (%) der Patienten, sofern nicht anders angegeben. EHP-30 = Endometriosis Health Profile 30-Item Questionnaire; NRS = Numerische Rating-Skala von 0 bis 10.

NRS-Skala. Persönliche Visiten waren zu Studienbeginn und danach alle 4 Wochen bis Woche 24 angesetzt. Weitere Messinstrumente zur Erfassung verschiedener Dimensionen des Therapieeffekts siehe **3.3 Studienendpunkte**. Alle Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit wurden in der modifizierten Intention-to-treat-Population erfasst, d. h. bei allen Patientinnen, die mindestens eine Dosis der ihnen zugewiesenen Studientherapie erhalten hatten.

### 3.4.3 Statistik

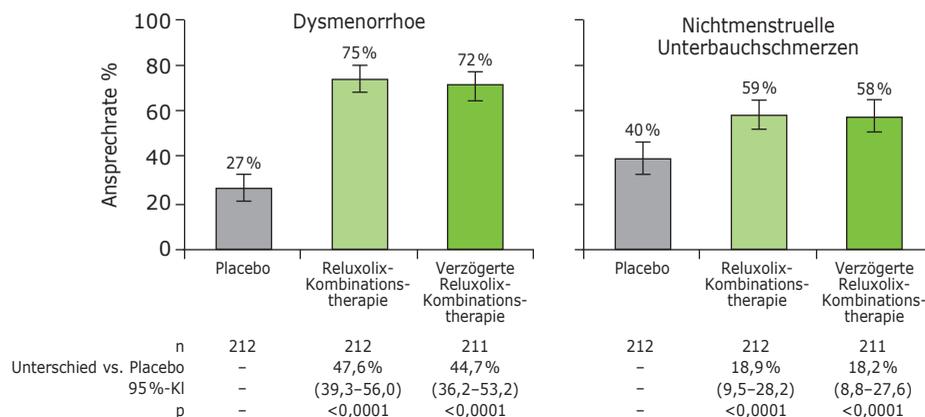
In jeder der beiden Studien war eine Patientenzahl von 200 pro Studienarm geplant, um mit einer statistischen Aussagekraft von über 90 % eine Differenz von  $\geq 20\%$  bei den koprimary Endpunkten im Vergleich von Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo im zweiseitigen Signifikanztest mit  $\alpha=0,05$  nachweisen zu können; ausgegangen wurde dabei von einer Ansprechrate auf Placebo von 30–35 % und einer Ausfallrate von 20 %. Die statistische Auswertung der Studiendaten und das Sicherheit-Monitoring erfolgte durch ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee gynäkologischer Experten.

## 4. ERGEBNISSE VON SPIRIT 1 UND 2

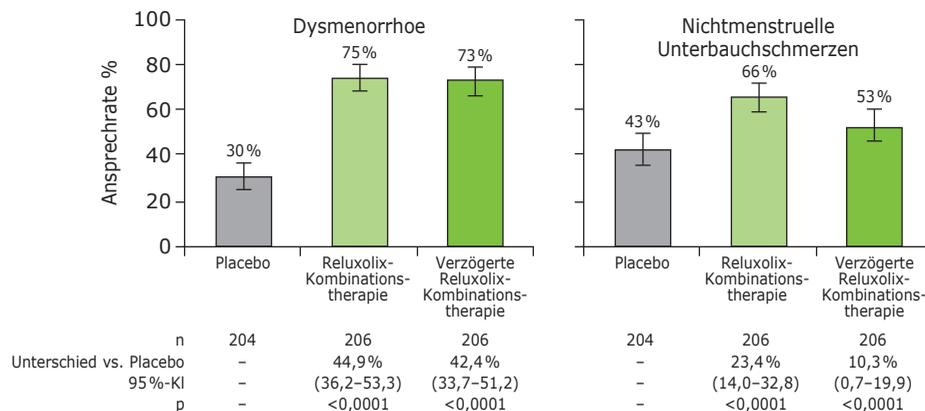
### 4.1 Patientenrekrutierung und Entwicklung der Studienpopulation

Für SPIRIT 1 wurden 1.369 Patientinnen gescreent, wovon 731 nicht die Teilnahmebedingungen erfüllten oder ihre Einwilligung zurückzogen. 638 wurden letztendlich randomisiert (212 zur Relugolix-Kombinationstherapie und jeweils 213 zu Placebo bzw. der verzögerten Kombinationstherapie). Bei 3 Patientinnen wurde die Behandlung nicht begonnen, und 181 (Kombinationstherapie), 174 (Placebo) und 182 (verzögerte Kombinationstherapie) schlossen die Studientherapie ab. Ganz ähnliche Zahlen ergaben sich in SPIRIT 2 (1.281 gescreent, 623 randomisiert, 1 nicht behandelt, 174/168/165 schlossen die Therapie ab). 15 % der Patientinnen in SPIRIT 1 und 18 % in SPIRIT 2 beendeten die jeweilige Studie vorzeitig. Häufigste Gründe hierfür waren Nebenwirkungen, Protokollverletzungen, Kontaktverlust, Aufkündigung der Studieneinwilligung, mangelnde Wirksamkeit, Schwangerschaft und andere.

### SPIRIT 1



### SPIRIT 2



**Abbildung 3.** Ansprechraten für Dysmenorrhoe und nichtmenstruelle Unterbauchschmerzen, die koprimary Endpunkte in SPIRIT 1 und SPIRIT 2 (modifiziert nach *Giudice et al., 2022*) Die Fehlerbalken sind 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI).

## 4.2 Ausgangsmerkmale der Patientinnen

Die Studienteilnehmerinnen hatten in beiden Studien ein Durchschnittsalter von ca. 34 Jahren, ganz überwiegend waren die Frauen von weißer Hautfarbe. In etwa zwei Drittel der Fälle lag die chirurgische Diagnosestellung der Endometriose weniger als 5 Jahre zurück. Die Ausgangswerte der NRS-Scores für Dysmenorrhoe, nichtmenstruellem Unterbauchschmerz und Dyspareunie sowie des EHP-30 (Schmerzdomäne) zeugten von einem hohen Leidensdruck der Patientinnen. Alle Ausgangsmerkmale sind in **Tabelle 1** aufgeführt.

## 4.3 Wirksamkeit

### 4.3.1 Koprimäre Endpunkte

- Die **Ansprechraten für Dysmenorrhoe** waren in SPIRIT 1 und 2 mit der **Relugolix-Kombinationstherapie** jeweils deutlich und statistisch signifikant höher als in den entsprechenden Placebogruppen:
  - SPIRIT 1 nach 24 Wochen: 75 % vs. 27 % ( $p < 0,0001$ )
  - SPIRIT 2 nach 24 Wochen: 75 % vs. 30 % ( $p < 0,0001$ )**(Abbildung 3).**

- Gleiches galt in beiden Studien für die **Ansprechraten für nichtmenstruelle Unterbauchschmerzen**:
  - SPIRIT 1 nach 24 Wochen: 59 % vs. 40 % ( $p < 0,0001$ )
  - SPIRIT 2 nach 24 Wochen: 66 % vs. 43 % ( $p < 0,0001$ )**(Abbildung 3).**

### 4.3.2 Sekundäre Endpunkte

- Auch mit der **verzögerten Relugolix-Kombinationstherapie** erreichten die **Ansprechraten für Dysmenorrhoe** in SPIRIT 1 und 2 jeweils signifikant höhere Werte als in den entsprechenden Placebogruppen.
  - SPIRIT 1 nach 24 Wochen: 72 % vs. 27 % ( $p < 0,0001$ )
  - SPIRIT 2 nach 24 Wochen: 73 % vs. 30 % ( $p < 0,0001$ )**(Abbildung 3).**
- Das galt in gleicher Weise für die **Ansprechraten für nichtmenstruelle Unterbauchschmerzen**:
  - SPIRIT 1 nach 24 Wochen: 58 % vs. 40 % ( $p < 0,0001$ )
  - SPIRIT 2 nach 24 Wochen: 53 % vs. 43 % ( $p = 0,0285$ )**(Abbildung 3).**
- Des Weiteren erzielte die **Relugolix-Kombinationstherapie** für alle sekundären Schlüsselendpunkte in SPIRIT 1 und für 6 von 7 dieser Endpunkte in SPIRIT 2 (Ausnahme:  $\Delta$  täglicher Analgetikabedarf) eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo (**Tabelle 2a und 2b**).

**Tabelle 2a.** Ergebnisse für die sekundären Schlüsselendpunkte in SPIRIT 1 (nach Giudice et al., 2022)

	SPIRIT 1				
	Placebo (n=212)	Relugolix-Kombinationstherapie (n=212)	Verzögerte Relugolix-Kombinationstherapie (n=211)	Differenz Relugolix-Kombinationstherapie vs. Placebo (95%-KI)	p
$\Delta$ EHP-30 Schmerzdomäne*	-18,7 (1,8)	-33,8 (1,8)	-32,1 (1,8)	-15,1 (-19,7; -10,5)	<0,0001
$\Delta$ Dysmenorrhoe, NRS	-1,8 (0,2)	-5,1 (0,2)	-4,9 (0,2)	-3,3 (-3,8; -2,8)	<0,0001
$\Delta$ Nichtmenstruelle Unterbauchschmerzen, NRS	-2,0 (0,2)	-2,9 (0,2)	-2,8 (0,2)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0002
$\Delta$ Unterbauchschmerzen insgesamt, NRS	-1,9 (0,17)	-3,1 (0,2)	-2,9 (0,2)	-1,1 (-1,6; -0,7)	<0,0001
Anz. Patienten ohne Opioidbedarf während der Therapie	162 (76 %)	182 (86 %)	174 (83 %)	9,4% (2,0; 16,8)	0,0005
$\Delta$ Dyspareunie, NRS	-1,7 (0,2)	-2,4 (0,2)	-2,2 (0,2)	-0,7 (-1,3; -0,1)	0,0149
Anz. Patienten ohne Analgetikabedarf für Endometriosebed. Schmerzen während der Therapie*	65 (31 %)	119 (56 %)	123 (58 %)	25,5% (16,4%; 34,6%)	<0,0001
$\Delta$ Täglicher Analgetikabedarf†	-0,4 (0,1)	-0,5 (0,1)	-0,6 (0,1)	-0,1 (-0,3; 0,1)	0,4094

\*Exploratorischer Endpunkt in SPIRIT 2; †Exploratorischer Endpunkt in SPIRIT 1.

Die Angaben sind Mittelwerte (Standardfehler des Mittelwerts), sofern nicht anders spezifiziert;  $\Delta$  = Veränderung vom Ausgangswert bis zum Therapieende in Woche 24; 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall; EHP-30 = Endometriosis Health Profile 30-Item Questionnaire; NRS = Numerische Rating-Skala von 0 bis 10.

**Tabelle 2b.** Ergebnisse für die sekundären Schlüsselpunkte in SPIRIT 2 (nach Giudice et al., 2022)

	SPIRIT 2				
	Placebo (n=204)	Relugolix-Kombinationstherapie (n=206)	Verzögerte Relugolix-Kombinationstherapie (n=206)	Differenz Relugolix-Kombinationstherapie vs. Placebo (95%-KI)	p
Δ EHP-30 Schmerzdäne*	-19,9 (1,7)	-32,2 (1,7)	-30,8 (1,7)	-12,3 (-16,7; -7,9)	<0,0001
Δ Dysmenorrhoe, NRS	-2,0 (0,2)	-5,1 (0,2)	-4,6 (0,2)	-3,2 (-3,7; -2,7)	<0,0001
Δ Nichtmenstruelle Unterbauchschmerzen, NRS	-2,0 (0,2)	-2,7 (0,2)	-2,5 (0,2)	-0,7 (-1,2; -0,3)	0,0012
Δ Unterbauchschmerzen insgesamt, NRS	-2,0 (0,2)	-2,9 (0,2)	-2,7 (0,2)	-0,9 (-1,4; -0,5)	<0,0001
Anz. Patienten ohne Opioidbedarf während der Therapie	135 (66%)	169 (82%)	168 (82%)	15,9% (7,5%; 24,2)	<0,0001
Δ Dyspareunie, NRS	-1,9 (0,2)	-2,4 (0,2)	-2,3 (0,2)	-0,5 (-1,0; 0,0)	0,0371
Anz. Patienten ohne Analgetikabedarf für Endometriosebed. Schmerzen während der Therapie*	48 (24%)	112 (54%)	118 (57%)	30,8% (21,9%; 39,8%)	<0,0001
Δ Täglicher Analgetikabedarf†	-0,4 (0,1)	-0,5 (0,1)	-0,5 (0,1)	-0,1 (-0,3; 0,0)	0,1141

\*Exploratorischer Endpunkt in SPIRIT 2; †Exploratorischer Endpunkt in SPIRIT 1.

Die Angaben sind Mittelwerte (Standardfehler des Mittelwerts), sofern nicht anders spezifiziert; Δ = Veränderung vom Ausgangswert bis zum Therapieende in Woche 24; 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall; EHP-30 = Endometriosis Health Profile 30-Item Questionnaire; NRS = Numerische Rating-Skala von 0 bis 10.

### Fact Box Wirksamkeit der Relugolix-Kombinationstherapie

- Hohe Ansprechraten für Dysmenorrhoe (75 %) und nichtmenstruelle Unterbauchschmerzen (59 % in SPIRIT 1, 66 % in SPIRIT 2); jeweils  $p < 0,0001$  vs. Placebo.
- Signifikante Besserung auch für Unterbauchschmerzen insgesamt und Dyspareunie.
- Etwa Verdoppelung der Zahl von Patientinnen ohne Analgetikabedarf.

- Die Auswirkungen der Schmerzen auf die Alltagsaktivitäten der Patientinnen, gemessen anhand der Schmerzdäne des EHP-30 und berechnet nach der Methode der kleinsten Abweichungsquadrate, *engl.* least squares mean (LSM), gingen mit der Relugolix-Kombinationstherapie im Mittel um 33,8 Punkte in SPIRIT 1 und 32,2 Punkte in SPIRIT 2 zurück (in den entsprechenden Placebogruppen nur um 18,7 bzw. 19,9 Punkte; Unterschied jeweils signifikant mit  $p < 0,0001$ ).
- Im Mittel (LSM) verringerte sich der NRS-Score für **Dysmenorrhoe** bis zum Ende der 24-wöchigen

Therapie in SPIRIT 1 von 7,3 auf 1,8 (-73 %) und in SPIRIT 2 von 7,2 auf 1,7 (-75 %) (jeweils  $p < 0,0001$  vs. Placebo).

- Auch der NRS-Score (LSM) für **nichtmenstruelle Unterbauchschmerzen** ging im gleichen Zeitraum signifikant zurück, und zwar um 50 % ( $p = 0,0002$ ) in SPIRIT 1 und um 49 % ( $p = 0,0012$ ) in SPIRIT 2.
- Der Nutzen der Therapie zeichnete sich bei Dysmenorrhoe schon nach 8 Wochen und für nichtmenstruelle Unterbauchschmerzen nach 12 Wochen ab.
- Signifikante Besserungen vs. Placebo ergaben sich auch für **Unterbauchschmerzen insgesamt** und **Dyspareunie** sowie für die Auswirkungen der Schmerzen auf die Alltagsbewältigung der Patientinnen.
- Zudem waren nach 24-wöchiger Relugolix-Kombinationstherapie signifikant mehr Patientinnen **opioidfrei** als in der Placebogruppe.
- Der prozentuale Anteil von Patientinnen **ohne Anwendung von Opioiden und Nichtopioid-Analgetika** in Woche 24 (sekundärer Schlüsselpunkt in SPIRIT 1, exploratorischer Endpunkt in SPIRIT 2) war in beiden Studien mit der Relugolix-Kombinationstherapie signifikant höher als in der Placebogruppe.

**Tabelle 3.** Unerwünschte Ereignisse (nach Giudice et al., 2022)

	SPIRIT 1			SPIRIT 2		
	Placebo (n=212)	Relugolix-Kombinationstherapie (n=212)	Verzögerte Relugolix-Kombinationstherapie (n=211)	Placebo (n=204)	Relugolix-Kombinationstherapie (n=206)	Verzögerte Relugolix-Kombinationstherapie (n=206)
Unerwünschte Ereignisse	140 (66 %)	151 (71 %)	163 (77 %)	153 (75 %)	166 (81 %)	168 (82 %)
Suizidgedanken	1 (<1 %)	0	1 (<1 %)	1 (<1 %)	2 (1 %)	2 (1 %)
Tod	0	0	0	0	0	0
Unerwünschte Ereignisse $\geq$ Grad 3	12 (6 %)	10 (5 %)	9 (4 %)	7 (3 %)	14 (7 %)	12 (6 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	5 (2 %)	3 (1 %)	3 (1 %)	4 (2 %)	9 (4 %)	6 (3 %)
Zum Absetzen des Studienmedikaments führende unerwünschte Ereignisse	4 (2 %)	8 (4 %)	9 (4 %)	8 (4 %)	11 (5 %)	15 (7 %)
Häufige unerwünschte Ereignisse (>5% in einer der Gruppen)						
Kopfschmerzen	46 (22 %)	57 (27 %)	67 (32 %)	64 (31 %)	81 (39 %)	79 (38 %)
Nasopharyngitis	12 (6 %)	13 (6 %)	10 (5 %)	17 (8 %)	29 (14 %)	14 (7 %)
Hitzewallungen	21 (10 %)	22 (10 %)	71 (34 %)	7 (3 %)	28 (14 %)	72 (35 %)
Zahnschmerzen	3 (1 %)	5 (2 %)	3 (1 %)	7 (3 %)	18 (9 %)	7 (3 %)
Rückenschmerzen	5 (2 %)	8 (4 %)	7 (3 %)	7 (3 %)	12 (6 %)	12 (6 %)
Übelkeit	11 (5 %)	13 (6 %)	9 (4 %)	6 (3 %)	12 (6 %)	9 (4 %)
Arthralgien	2 (1 %)	4 (2 %)	9 (4 %)	7 (3 %)	11 (5 %)	10 (5 %)
Knochendichteabnahme	4 (2 %)	5 (2 %)	8 (4 %)	5 (2 %)	11 (5 %)	13 (6 %)
Libidoabnahme	1 (<1 %)	5 (2 %)	7 (3 %)	4 (2 %)	11 (5 %)	8 (4 %)
Harnwegsinfektion	6 (3 %)	4 (2 %)	9 (4 %)	5 (2 %)	11 (5 %)	10 (5 %)
Akne	13 (6 %)	2 (1 %)	1 (<1 %)	11 (5 %)	7 (3 %)	7 (3 %)
Vitamin-D-Abnahme	15 (7 %)	4 (2 %)	8 (4 %)	3 (1 %)	1 (1 %)	0

## 4.4 Verträglichkeit

### 4.4.1 Häufigkeit unerwünschter Ereignisse

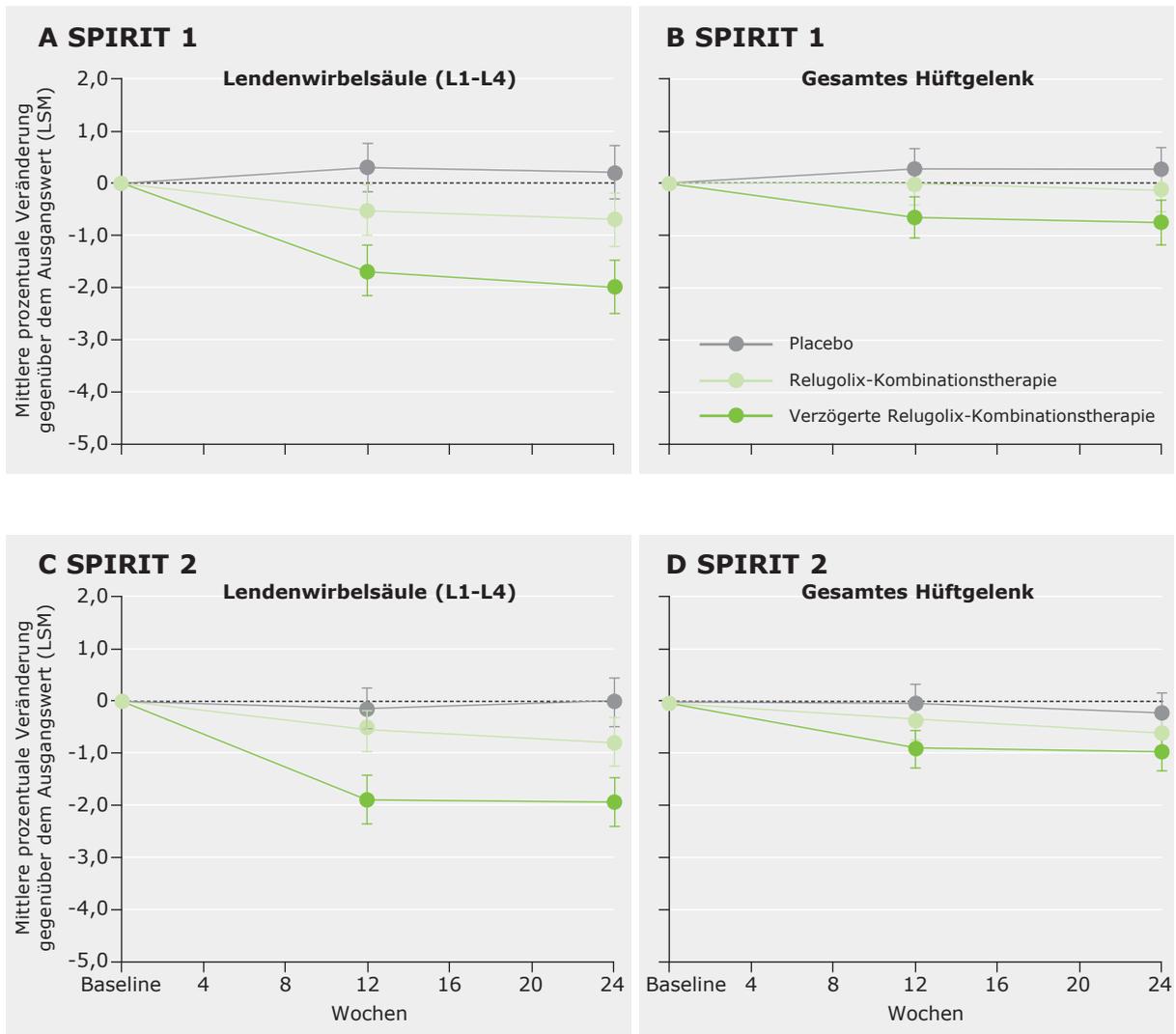
- Die Inzidenz nicht schwerwiegender wie auch schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (UE) war in allen Studienarmen und beiden Studien ähnlich (Tabelle 3).
- Häufigste UE waren **Kopfschmerzen** und **Nasopharyngitis**.
  - Kopfschmerzen traten während der Relugolix-Kombinationstherapie bei 27 % (SPIRIT 1) bzw. 39 % (SPIRIT 2) der Patientinnen auf, in den entsprechenden Placebogruppen bei 22 % bzw. 31 % der Frauen.
  - Für Nasopharyngitis betragen die Häufigkeiten während der Relugolix-Kombinationstherapie im Ver-

gleich mit Placebo 6 % vs. 6 % (SPIRIT 1) bzw. 14 % vs. 8 % (SPIRIT 2).

- Hitzewallungen** kamen am häufigsten im Studienarm mit verzögerter Relugolix-Kombinationstherapie vor, und hier vor allem während der ersten 12 Wochen, d.h. während der Relugolix-Monotherapie.
- Fälle von endometrialer Hyperplasie oder einem Endometriumkarzinom traten während der Studie nicht auf.

### 4.4.2 Knochenmineraldichte

- In beiden Studien hatte unter der Relugolix-Kombinationstherapie die mittlere BMD (LSM) an Lendenwirbelsäule und Gesamt-Hüftgelenk nach 24 Wochen um weniger als 1 % abgenommen (Abbildung 4).



**Abbildung 4.** Prozentuale Veränderung der Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule in SPIRIT 1 (A) und SPIRIT 2 (C) und dem gesamten Hüftgelenk in SPIRIT 1 (B) und SPIRIT 2 (D) (modifiziert nach Giudice et al., 2022)

LSM = Mittelwert, berechnet nach der Methode der kleinsten Abweichungsquadrate (least squares mean). Die Fehlerbalken sind 95%-Konfidenzintervalle.

- In den Studienarmen mit verzögerter Relugolix-Kombinationstherapie nahm die BMD an Lendenwirbelsäule und Gesamt-Hüftgelenk bis Woche 12 unter Relugolix-Monotherapie deutlicher ab, doch die BMD stabilisierte sich anschließend während der Relugolix-Kombinationstherapie.

#### 4.4.3 Blutwerte und Monatsblutungen

- Bei den Vitalparametern einschließlich des Blutdrucks sowie den Blutwerten (Leberenzyme, Lipide usw.) gab es während beider Studien keine klinisch relevanten Veränderungen.
- Im Gegensatz zu den Placebogruppen hatten die meisten

Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie keine oder nur seltene Monatsblutungen.

- Eine Amenorrhoe hatten während der letzten 11 Wochen der 24-wöchigen Studientherapie unter der Relugolix-Kombinationstherapie 57,7% (SPIRIT 1) bzw. 58,5% (SPIRIT 2) der Frauen gegenüber nur 1,1% bzw. 1,8% in der Placebogruppe.

#### 4.4.4 Rückkehr der Monatsblutungen nach Therapieende

Die Patientinnen in SPIRIT 1 und 2 konnten nach Beendigung der 24-wöchigen Studie an einer 80-wöchigen of-

fenen Langzeit-Verlängerungsstudie (long-term extension, LTE) teilnehmen; in dieser sollten zusätzliche Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Relugolix-Kombinationstherapie erhoben werden.

- Bei den Patientinnen, die *nicht* an der LTE teilnahmen, stellten sich die Monatsblutungen median 31 Tage nach Ende der aktiven Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie (bei über 90 % der Patientinnen innerhalb von 2 Monaten) wieder ein.
- Ausgeschlossen von dieser Berechnung blieben Frauen, bei denen bekannte Ursachen für ein weiteres Ausbleiben der Regelblutung vorlagen, z. B. Schwangerschaft, Medikamente oder Operationen.

#### 4.4.5 Schwangerschaften

- In den drei Studienarmen kam es zu insgesamt 14 Schwangerschaften (8 unter Placebo, 4 unter Relugolix-Kombinationstherapie und 2 im Arm mit verzögerter Relugolix-Kombinationstherapie), darunter 3 während des ersten Monats der Relugolix-Exposition.
- Bei keiner Studienteilnehmerin mit dokumentiertem Schwangerschaftsausgang gab es bei den Neugeborenen genetisch bedingte Fehlbildungen.

#### Fact Box Verträglichkeit der Relugolix-Kombinationstherapie

- Unerwünschte Ereignisse insgesamt und solche  $\geq$  Grad 3 und schwerwiegende waren nicht häufiger als mit Placebo.
- Abnahme der Knochenmineraldichte  $<1$  %, keine Veränderungen der Vitalparameter.
- Effektive Suppression der Monatsblutungen und schnelle Rückkehr nach Therapieende.
- Keine negativen Auswirkungen bei den wenigen dokumentierten Schwangerschaften.

## 5. LANGZEIT-VERLÄNGERUNGSSTUDIE (LTE)

Für Frauen, die die Zulassungsstudien SPIRIT 1 und 2 abschlossen, bestand die Option, im Rahmen einer anschließenden offenen, einarmigen, 80-wöchigen LTE eine Relugolix-Kombinationstherapie zu erhalten ([clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)). Deren Gesamtdauer betrug damit je nach primärer Randomisierung zwischen 56 und 104 Wochen. Von den insgesamt 1.041 Patientinnen, die SPIRIT 1 und 2 abschlossen, traten 802 (77 %) in die LTE ein, von denen wiederum 501 (62 %) die Therapie bis Woche 104 fortsetzten (darunter 172 Frauen aus dem Studienarm mit einer Relugolix-Kombinationstherapie).

Primäre Endpunkte der LTE waren die Ansprechraten bezüglich Dysmenorrhoe und nichtmenstruellen Unterbauschmerzen, jeweils auf Basis des täglich zu messenden NRS-Scores und des Analgetikabedarfs. Die Responsekriterien entsprachen denen in den 24-wöchigen Zulassungsstudien (**3.3 Studienendpunkte**). Darüber hinaus wurden weitere Endpunkte post hoc ausgewertet, z. B. die Zeit bis zum Erreichen des Schmerzminimums, die körperliche Leistungsfähigkeit und die Entwicklung der BMD bis zum Ende der LTE.

Von der LTE sind somit aufschlussreiche Daten zur klinischen Wirksamkeit einer bis zu 2-jährigen Relugolix-Kombinationstherapie bei Patientinnen mit Endometriose-bedingten Schmerzen zu erwarten (die Ergebnisse wurden bislang noch nicht publiziert).



[clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

## Fazit für die Praxis

- Viele der bestehenden medikamentösen Therapieoptionen bei Endometriose-bedingten Schmerzen sind in niedriger Dosierung entweder unzureichend wirksam, erfordern Injektionen oder sind in höherer Dosierung mit unerwünschten hypoestrogenen Nebenwirkungen wie Hitzewallungen und Knochendichteverlust verbunden.
- Die orale Relugolix-basierte Kombinationstherapie (einmal täglich Ryeqo®) wurde entwickelt, um die Therapie Endometriose-bedingter Schmerzen zu optimieren und gleichzeitig Nebenwirkungen zu minimieren. Zu diesem Zweck wurde der GnRH-Antagonist Relugolix mit Estradiol und Norethisteronacetat in einer Tablette kombiniert.
- In den parallel durchgeführten, methodisch identischen Zulassungsstudien SPIRIT 1 und 2 hatten die meisten Patientinnen mit mittelschweren bis schweren Endometriose-bedingten Schmerzen nach 24 Wochen auf die Relugolix-Kombinationstherapie angesprochen. 75 % verzeichneten einen signifikanten Rückgang der Dysmenorrhoe und 59–66 % eine signifikante Besserung der nichtmenstruellen Unterbauchschmerzen. Dieser positive Effekt setzte sich bis Woche 104 fort.
- Eine Post-hoc-Analyse ergab, dass es unter der Relugolix-Kombinationstherapie im Median gerade einmal 8 Wochen dauerte, bis die dysmenorrhöischen Schmerzen auf ein Minimum (definiert als Intensität von  $\leq 1$  auf einer Skala von 0 bis 10) abgesunken waren. Bei nichtmenstruellen Unterbauchschmerzen dauerte es im Median 32 Wochen, bis minimale Schmerzen bzw. Schmerzfreiheit erreicht wurden.
- Neben der Dysmenorrhoe und nichtmenstruellen Schmerzen besserte sich bei den Patientinnen unter der Relugolix-Kombinationstherapie auch eine häufig bestehende Dyspareunie, und mehrheitlich bestand schon nach 24 Wochen kein Analgetikabedarf mehr (anfangs erhielten 30 % [SPIRIT 1] bzw. 49 % [SPIRIT 2] der Frauen in den Studiengruppen mit Relugolix-Kombinationstherapie Opioide).
- Die hohe klinische Wirksamkeit der Relugolix-Kombinationstherapie korrespondierte mit einer guten Verträglichkeit. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse unterschied sich nicht signifikant von der in der Placebogruppe.
- Besonders hervorzuheben war dabei auch die minimale Auswirkung der Relugolix-Kombinationstherapie auf die Knochenmineraldichte, die nach 24 Wochen unter 1 % lag.
- Hitzewallungen und eine BMD-Abnahme waren im Studienarm mit verzögerter Relugolix-Kombinationstherapie am ausgeprägtesten, und hier vor allem während der Relugolix-Monotherapie. Dies unterstreicht, dass die Estradioldosis in der Relugolix-Kombination ausreicht, um ausreichend hohe Plasmaspiegel dieses Hormons bei den Patientinnen zu gewährleisten.
- Nach Ende der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie stellte sich zumeist innerhalb von 2 Monaten wieder eine Regelblutung ein. In SPIRIT 1 und 2 gab es bei den wenigen eingetretenen Schwangerschaften keine neonatale Fehlbildungen.
- Die Verbindung von hoher klinischer Effizienz und guter Verträglichkeit unterstreicht das überzeugende Konzept der Kombinationstherapie mit Relugolix, Estradiol und Norethisteronacetat, die es neben der Behandlung von Myomen auch zu einer erfolgversprechenden Option für die Langzeitbehandlung von Frauen mit Endometriose-bedingten Beschwerden machen könnte.

## Literatur

- Al-Hendy A et al. (2021) Treatment of uterine fibroid symptoms with relugolix combination therapy. *N Engl J Med* 2021;384:630-42
- Ali M et al. (2022) An evaluation of relugolix/estradiol/norethindrone acetate for the treatment of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids in premenopausal women. *Expert Opin Pharmacother* 23:421-9
- Cramer DW et al. (2002) Determinants of early follicular phase gonadotrophin and estradiol concentrations in women of late reproductive age. *Hum Reprod* 17:221-7
- Eskenazi B u. Warner ML (1997) Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 24(2):235-58
- Ferreira JCA u. Migoya E (2022) Development of relugolix combination therapy as a medical treatment option for women with uterine fibroids or endometriosis. *Fertil Steril Rep* (In Press), DOI 10.1016/j.xfre.2022.11.010
- Ferrero S et al. (2018) Current and emerging therapeutics for the management of endometriosis. *Drugs* 78(10):995-1012
- Giudice LC et al. (2022) Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet* 2022;399(10343):2267-79 and Supplementary Appendix
- Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis (2010) *N Engl J Med* 2010;362(25):2389-98
- Gruber TM u. Mechsner S (2021). Pathogenesis of endometriosis: The origin of pain and subfertility. *Cells* 10(6):1381
- Miwa K et al. (2011) Discovery of 1-{4-[1-(2,6-difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]phenyl}-3-methoxyurea (TAK-385) as a potent, orally active, non-peptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor. *J Med Chem* 54(14):4998-5012
- Ng J et al. (2017) Dose-dependent suppression of gonadotropins and ovarian hormones by Elagolix in healthy premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 102(5):1683-91
- S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Endometriose. Version 4.0, Stand 01.09.2020, gültig bis 31.08.2023
- Stricker R et al. (2006) Establishment of detailed reference values for luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, estradiol, and progesterone during different phases of the menstrual cycle on the Abbott ARCHITECT analyzer. *Clin Chem Lab Med* 44:883-7
- Xin L et al. (2023) Efficacy and safety of oral gonadotropin-releasing hormone antagonists in moderate-to-severe endometriosis-associated pain: a systematic review and network meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2023 Jan 19. doi: 10.1007/s00404-022-06862-0

## Abkürzungen

BMD	Knochenmineraldichte
CT	Kombinationstherapie, <i>engl.</i> combination therapy
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
EHP-30	Endometriosis Health Profile 30-Item Questionnaire
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
KI	Konfidenzintervall
LH	Luteinisierendes Hormon
LSM	Mittelwert der kleinsten Abweichungsquadrate, <i>engl.</i> least squares mean
LTE	Langzeitverlängerung, <i>engl.</i> long-term extension
NETA	Norethisteronacetat
NRS	Numerische Rating-Skala von 0 bis 10
UE	Unerwünschte Ereignisse



► zur Fachinformation Ryeqo®

© 2023 Reprint Publications GmbH & Co. KG

Obwohl große Sorgfalt darauf verwandt wurde, den Inhalt dieser Veröffentlichung zusammenzustellen, sind der Verlag und seine Mitarbeiter nicht für den Inhalt verantwortlich und haften in keiner Weise für die Gültigkeit der Information, für etwaige Fehler, Auslassungen, Ungenauigkeiten des Originals oder der folgenden Übersetzung oder für etwaige Konsequenzen, die sich daraus ergeben könnten.

Jede Form der Reproduktion, Speicherung in einem Wiedergabesystem oder sonstige Wiedergabe dieser Publikation (elektronisch, mechanisch, als Fotokopie, Ton- oder Bilddokument etc.) – auch in Auszügen – ohne vorherige schriftliche Genehmigung der Reprint Publications GmbH & Co. KG ist gesetzlich verboten.

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Hintergrund .....	2
2. Entwicklung des oralen GnRH-Antagonisten Relugolix .....	2
3. Methodik der Zulassungsstudien SPIRIT 1 und 2 .....	3
3.1 Wichtigste Einschlusskriterien .....	3
3.2 Wichtigste Ausschlusskriterien .....	4
3.3 Studienendpunkte .....	4
3.4 Ablauf der Studien .....	4
3.4.1 Randomisierung .....	4
3.4.2 Dokumentation .....	4
3.4.3 Statistik .....	6
4. Ergebnisse von SPIRIT 1 und 2 .....	6
4.1 Patientenrekrutierung und Entwicklung der Studienpopulation .....	6
4.2 Ausgangsmerkmale der Patientinnen .....	7
4.3 Wirksamkeit .....	7
4.3.1 Koprimäre Endpunkte .....	7
4.3.2 Sekundäre Endpunkte .....	7
4.4 Verträglichkeit .....	9
4.4.1 Häufigkeit unerwünschter Ereignisse .....	9
4.4.2 Knochenmineraldichte .....	9
4.4.3 Blutwerte und Monatsblutungen .....	10
4.4.4 Rückkehr der Monatsblutungen nach Therapieende .....	10
4.4.5 Schwangerschaften .....	11
5. Erste Ergebnisse der Langzeit-Verlängerungsstudie (LTE) .....	11
<b>Fazit für die Praxis</b> .....	12
<b>Literatur</b> .....	13

---

Redaktionell bearbeitete deutsche Fassung der Studie

Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2).

Giudice LC et al.

Lancet 2022; 399(10343): 2267–2279; doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00622-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00622-5)

---