

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)

Vom 17. Februar 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 3	
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Relugolix/Estradiol /Norethisteronacetat (Ryeqo) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
2.4	Therapiekosten	13
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffkombination Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat ist der 1. September 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 27. August 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG

erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.02.2022):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/E2/NETA:

- Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von:
 - beobachtenden Abwarten
 - einer symptomorientierten Behandlung:
 - Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (Für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung (Menorrhagie, Hypermenorrhö) ausreichend ist)
 - Ulipristalacetat (für Patientinnen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und/oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind)
 - invasiven Behandlungsoptionen

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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

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

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Neben Relugolix/E2/NETA sind zur Behandlung symptomatischer Gebärmutter-Myome GnRH-Analoga und der Progesteron-Rezeptor-Antagonist Ulipristalacetat und zur symptomatischen Behandlung starker menstrueller Blutungen Gestagene und Tranexamsäure zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption kommen invasive Verfahren wie Hysterektomie, Myomektomie oder die (perkutane Transkatheter)-Embolisation infrage, die jedoch nicht für alle Patientinnen eine Option darstellen. Es wird darauf hingewiesen, dass die perkutane Transkatheterembolisation gesichert nur im stationären Bereich erbringbar ist.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a SGB V vor. Entsprechend § 137h SGB V wurde eine Bewertung der Methode „Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus“ durchgeführt. Der Nutzen der Methode wurde mit Beschluss vom 16. März 2017 als noch nicht hinreichend belegt erachtet.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Der Befund „Uterusmyom“ allein stellt für sich noch keine behandlungsbedürftige Erkrankung dar. Die Indikation zur Behandlung ergibt sich aus Art und Schwere der Symptome und der Belastung der Patientin durch die Symptome.

Stehen einzelne Symptome im Vordergrund, kann die symptomatische Behandlung ausreichend sein. Invasive Verfahren wie Hysterektomie, Myomektomie und Myomembolisation können hingegen je nach Lage, Größe und Komplexität der Myome einen kurativen Ansatz im Anwendungsgebiet darstellen. Bei noch nicht abgeschlossener Familienplanung ist die Hysterektomie hingegen keine Option. Insgesamt sind die invasiven Verfahren mit möglichen Eingriff-assoziierten Komplikationen und Risiken (wie z.B. der Beeinträchtigung der Fertilität bei einer Myomektomie) verbunden und kommen nicht für alle Patientinnen in Frage. Auch ist zu berücksichtigen, dass bei den organerhaltenden invasiven Verfahren wiederholte Behandlungen notwendig sein können.

Neben der symptomatischen oder invasiven Behandlung ist für Patientinnen, deren Symptome nur schwach bis moderat ausgeprägt sind und bei denen der subjektive Leidensdruck dies zulässt, beobachtendes Abwarten (syn. abwartendes Vorgehen) eine Option. Dies trifft auch auf Frauen zu, für die sowohl eine invasive als auch eine symptomorientierte Therapie aus medizinischen und/oder persönlichen Gründen (z.B. Familienplanung) nicht in Frage kommt. Die Patientinnen sollten bei Bedarf unterstützende Maßnahmen wie Analgetika und Eisensupplementation erhalten können.

Da sich im vorliegenden Anwendungsgebiet die Behandlungsbedürftigkeit über die Symptomatik definiert, kommen für die symptomatische Behandlung Wirkstoffe infrage, die hierfür zugelassen sind und für die keine grundsätzliche Kontraindikation für die Anwendung beim Vorliegen von Uterusmyomen besteht.

Die Gestagene Chlormadinon und Levonorgestrel (als Bestandteil eines Intrauterinsystems) sind grundsätzlich zur Behandlung der Hypermenorrhö in Deutschland zugelassen. Für das Levonorgestrel-Intrauterinpressar stellen laut Fachinformation angeborene oder erworbene Fehlbildungen des Uterus einschließlich Uterusmyome, wenn sie das Cavum uteri verformen, eine Gegenanzeige dar. Entsprechend kann eine Behandlung auch bei Uterusmyomen erfolgen, sofern diese das Cavum uteri nicht verformen. Die Fachinformation von Chlormadinon führt aus, dass die Patientinnen engmaschig überwacht werden sollten, wenn Leiomyome (Uterusmyome) vorliegen oder früher vorlagen bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert haben.

Auch unter Berücksichtigung der Annahme, dass Gestagene für einen (überwiegenden) Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen kontraindiziert sind, stellen Gestagene eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapieoption für Patientinnen dar, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung ausreichend ist und für die Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungstatus als symptomatische Behandlung infrage kommen.

Ulipristalacetat ist aufgrund eines erhöhten Risikos für Leberschäden nur für einen sehr eingeschränkten Patientenkreis zugelassen (prämenopausale Frauen mit Uterusmyomen, für die es keine anderen Behandlungsmöglichkeiten mehr gibt; d. h. eine Embolisation von Uterusmyomen und/oder chirurgische Eingriffe nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind). Unter Berücksichtigung fehlender Alternativen und entsprechendem Leidensdruck, kann Ulipristalacetat im individuellen Fall jedoch eine Option im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.

Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRH-Agonisten), die nur für die präoperative Situation zugelassen sind, und die Tranexamsäure, die primär als Akuttherapie bei starken Blutungen eingesetzt wird, kommen hingegen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Zusammenfassend wird für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von beobachtenden Abwarten, einer symptomorientierten Behandlung (Ulipristalacetat und Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus) und invasiven Behandlungsoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

- a) Für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist, liegt für Relugolix/E2/NETA ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

- b) Für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V legt der pharmazeutische Unternehmer die beiden Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 (im Folgenden LIBERTY 1/2 genannt) mit identischem Studiendesign vor. Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase III-Studien zum Vergleich der freien Kombination von Relugolix und Estradiol (E2)/Norethisteronacetat (NETA) mit Placebo über 24 Wochen. Eingeschlossen wurden prämenopausale Frauen mit Uterusmyomen und damit assoziierter Hypermenorrhö. Patientinnen, bei denen innerhalb von 6 Monaten nach Studieneinschluss invasive Verfahren zur Behandlung der Uterusmyome geplant waren oder die Osteoporose bzw. ein erhöhtes Risiko dafür haben, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Teilnehmerinnen der beiden Studien (Studie LIBERTY 1 n=388; LIBERTY 2 n=382) erhielten entweder eine kontinuierliche Behandlung mit Relugolix + E2/NETA oder Placebo oder E2/NETA verzögert nach einer 12-wöchigen Behandlung mit Relugolix. Neben der Studienmedikation hatten die Patientinnen jeweils in beiden Studienarmen die Möglichkeit Analgetika zur Behandlung Uterusmyom-assoziiierter Schmerzen sowie Eisensupplemente bei Eisenmangelanämie einzunehmen.

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

den Angaben der Zulassung, sodass diese Studienarme nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet sind.

Erhobene Endpunkte waren unter anderem der menstruelle Blutverlust (menstrual blood loss; MBL) und Schmerzen sowie weitere Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Da in den beiden vorgelegten Studien LIBERTY 1/2 im Vergleichsarm zusätzlich zu Placebo eine Begleitmedikation mit Analgetika sowie eine Eisensupplementation möglich war, wird dies als hinreichende Annäherung an beobachtendes Abwarten erachtet. Beobachtendes Abwarten stellt jedoch nur eine der möglichen, patientenindividuell zu wählenden Therapieoptionen innerhalb der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer Multikomparatorstudie einschließlich invasiver und symptomorientierten Behandlungsmöglichkeiten liegt somit nicht vor.

Auf Basis der vorliegenden Studien können für die Nutzenbewertung somit nur Ergebnisse von einer Teilpopulation an Patientinnen herangezogen werden, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist.

Beobachtendes Abwarten kommt insbesondere für die Frauen in Betracht, die eine weniger ausgeprägte Symptomatik aufweisen und bei denen der subjektive Leidensdruck dies zulässt.

Die Studienteilnehmerinnen von LIBERTY 1/2 wiesen jedoch bei Studienbeginn eine starke Hypermenorrhö (durchschnittliches MBL-Volumen von ca. 210 bis 250 ml pro Zyklus) auf und litten unter weiteren Symptomen wie Uterusmyom-bedingte Schmerzen (91 %), Spannungs- und Druckgefühl in der Beckengegend (93 %) oder Fatigue (95 %). Daher bestehen, wie im Folgenden näher beschrieben wird, Unsicherheiten, ob beobachtendes Abwarten für die Studienteilnehmerinnen in LIBERTY 1/2 patientenindividuell am besten geeignet war.

Auch wenn davon ausgegangen wird, dass die Patientinnen für den Zeitraum der Studie bewusst auf invasive Verfahren als Therapieoption verzichtet haben und keine offensichtlich zwingende medizinische Indikation vorlag, könnte für einen gewissen Anteil eingeschlossener Patientinnen, insbesondere für diejenigen mit hohem Blutverlust während der Menstruation, eine invasive Therapieoption patientenindividuell besser geeignet gewesen sein als beobachtendes Abwarten mit beschriebener Begleitmedikation. Ähnlich verhält es sich mit den medikamentösen Optionen, die für einzelne Patientinnen eine geeignete Behandlung hätte darstellen können: Ulipristalacetat für Studienteilnehmerinnen, die ein invasives Verfahren ablehnen oder bereits einen vorherigen Eingriff aufgrund von Uterusmyomen hatten, und Gestagenen für Patientinnen ohne entsprechende Kontraindikationen, bei denen die Behandlung der Blutungssymptomatik im Vordergrund stand.

Gleichzeitig stellen für manche Patientinnen trotz ausgeprägter Symptomatik und hohem Leidensdruck weder invasive Eingriffe noch Ulipristalacetat oder Gestagene, z.B. aufgrund vorliegender Kontraindikationen und der eingeschränkten Indikationsstellung, eine individuell adäquate Option dar. Wie hoch der Anteil dieser Patientinnen in den Studien LIBERTY 1/2 war, lässt sich aus den vorliegenden Informationen nicht ableiten.

Insgesamt werden die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 trotz der beschriebenen Unsicherheit hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Aufteilung der Patientenpopulation

Wie bereits dargelegt, liegen für die Nutzenbewertung nur Ergebnisse von Patientinnen vor, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist. Daher sieht der G-BA eine Aufteilung der Patientenpopulation entsprechend der Eignung für „Beobachtendes Abwarten“ als sachdienlich an. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen, für die beobachtendes Abwarten am besten geeignet ist, beobachtendes Abwarten, und für Patientinnen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell nicht am besten geeignet ist, eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl symptomorientierter Behandlungen oder invasiven Behandlungsoptionen.

- a) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Es traten in beiden Studien keine Todesfälle im Studienverlauf auf.

Morbidität

Menstrueller Blutverlust erhoben über „Bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens“ und „bestätigte Amenorrhö“

Zur Beurteilung des Einflusses von Relugolix/E2/NETA auf die Kernsymptomatik Hypermenorrhö, werden die bestätigte klinisch relevante Reduktion des menstruellen Blutverlust-Volumens (im Dossier als dauerhafte Normalisierung des MBL-Volumens bezeichnet) und die bestätigte Amenorrhö als patientenrelevante Endpunkte herangezogen. Die bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens wurde operationalisiert als MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 %-Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode, das mindestens seit dem vorherigen Auswertungszeitpunkt und bis zum Studienende bestand.

In der Metaanalyse der Studien LIBERTY 1/2 zeigt sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix + E2/NETA. Dies ist konsistent mit den Ergebnissen zur bestätigten Amenorrhö (Amenorrhö, die mindestens seit dem vorherigen Auswertungszeitpunkt und bis zum Studienende bestand). Ein überwiegender Anteil der Patientinnen, die zu Studienbeginn unter einer starken Menstruationsblutung litten, wiesen am Studienende im Relugolix-E2/NETA-Arm keine Blutung mehr auf. Dies stellt eine deutliche Verbesserung der Kernsymptomatik dar.

Schmerz (NRS)

Die Patientinnen bewerteten in den Studien LIBERTY 1/2 die maximale Intensität ihrer Uterusmyom-bedingten Schmerzen täglich mithilfe einer Numerische Rating-Skala (NRS) mit 11 Punkten. Dabei entspricht ein Wert von 0 keinem Schmerz und ein Wert von 10 dem schlimmsten Schmerz, den man sich vorstellen kann. Für die Nutzenbewertung wird die Operationalisierung „Reduktion des maximalen NRS-Scores innerhalb der letzten 35 Tage vor einer Visite“

basierend auf der gesamten Studienpopulation herangezogen und die Änderung gegenüber Studienbeginn bezogen auf alle Visiten im Studienverlauf betrachtet.

In der Metaanalyse der Studien zeigt sich für den Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix + E2/NETA. Der 95% Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, sodass von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen wird.

Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL)

Der Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire (UFS-QoL) ist ein valides, krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der Uterusmyom-assoziierten Symptome und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Fragebogen umfasst 37 Items, die alle mittels einer 5-Punkte-Likert-Skala abgefragt werden. Alle Skalen werden zu Werten von 0 bis 100 transformiert. In der unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellten Symptom Severity Scale werden 8 Items zusammengefasst, die im Anwendungsgebiet typische Symptome wie Menstruationsbeschwerden, Spannungs- und Druckgefühl in der Beckengegend, Fatigue, erhöhte Harnfrequenz erfassen.

In den Metaanalysen basierend auf den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Responderanalysen mit einer klinischen Relevanzschwelle von 15% zeigt sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix/E2/NETA gegenüber beobachtendem Abwarten.

Unklar ist jedoch, ob Effektmodifikationen insbesondere durch die Krankheitsschwere (MBL-Volumen < 225 ml / \geq 225 ml) vorliegen, da für die dargestellten Responderanalysen keine Subgruppenanalysen für relevante Subgruppenmerkmale nachgereicht wurden.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in den LIBERTY 1/2 Studien anhand der visuellen Analogskala des EuroQoL-5-Dimensions (EQ 5D) erhoben. Es zeigte sich für die Änderungen zwischen Studienbeginn und Woche 24 in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird der Gesamtscore des bereits erwähnten Fragebogens UFS-QoL herangezogen, der sich aus 6 Subskalen zusammensetzt (Concern, Activities, Energy / mood, Control, Self-consciousness und sexual function).

In den Metaanalysen basierend auf den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Responderanalysen mit einer klinischen Relevanzschwelle von 15% zeigt sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix/E2/NETA gegenüber beobachtendem Abwarten.

Wie bei dem Endpunkt Symptomatik liegen auch hier keine Subgruppenanalysen vor, die insbesondere Rückschlüsse auf Effektmodifikationen durch die Krankheitsschwere erlauben.

Nebenwirkungen

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Gesamtraten zu unerwünschten Ereignissen (UEs) und schwerwiegende unerwünschte Ereignissen (SUE) herangezogen. In der Metaanalyse der Studien zeigen sich für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UEs jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Als spezifische UE wurden vasomotorische sowie skelettbezogene Ereignisse betrachtet. Auch hierfür zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Metaanalyse zwischen den Studienarmen.

In Bezug auf die skelettbezogenen Ereignisse ist die Aussagekraft jedoch eingeschränkt, da die Dauer der LIBERTY-Studien mit 24 Wochen für eine ausreichende Beurteilung skelettbezogener Ereignisse zu kurz ist und dafür vergleichende Langzeitdaten notwendig wären.

Gesamtbewertung

Zur Behandlung erwachsener Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist, liegen auf Basis der beiden pivotalen Phase-III- Studien LIBERTY 1/2 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen metaanalytisch zusammengefasst vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität traten im Rahmen der beiden Studien keine Todesfälle auf.

In der Kategorie der Morbidität sind für die patientenrelevanten Endpunkte menstruellem Blutverlust (bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens, bestätigte Amenorrhö), Schmerz und Myom-assoziierte Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile zugunsten von Relugolix/E2/NETA vorhanden. Eine statistisch signifikante Veränderung des Gesundheitszustandes zeigte sich für Relugolix/E2/NETA gegenüber dem beobachtenden Abwarten nicht.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich auf Basis des UFS-QoL Gesamtscores ein Vorteil für Relugolix/E2/NETA.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen weder Vor- noch Nachteile vor. Allerdings ist die Dauer der LIBERTY Studien mit 24 Wochen für eine ausreichende Bewertung skelettbezogener Ereignisse zu kurz.

Zusammenfassend werden die vorhandenen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Relugolix/E2/NETA gegenüber dem beobachtenden Abwarten in Bezug auf die Endpunkte menstruellem Blutverlust (bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens, bestätigte Amenorrhö), Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Gesamtscore des UFS-QoL) in der Gesamtschau in ihrem Ausmaß als beträchtlich eingestuft. Die Vorteile im Endpunkt Schmerz unterstützen diese Einschätzung.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, Phase-III Studien LIBERTY 1/2, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Relugolix/E2/NETA gegenüber beobachtenden Abwarten untersuchte.

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

Vorrangig wird jedoch zur Beurteilung der Aussagesicherheit auf die Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgestellt. Es ist unklar, ob für die Studienteilnehmerinnen in LIBERTY 1/2 beobachtendes Abwarten die patientenindividuell geeignetste Behandlungsoption war oder ob nicht andere Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie besser geeignet gewesen wären. In der Gesamtschau resultiert daher bezüglich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

- b) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Studiendaten zu Relugolix/E2/NETA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Ryego“ mit der Wirkstoffkombination Relugolix, Estradiol und Norethisteronacetat (Relugolix/E2/NETA). Das Arzneimittel wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von beobachtenden Abwarten, einer symptomorientierten Behandlung und invasiven Behandlungsoptionen bestimmt.

Vorgelegt wurden die randomisierten kontrollierten Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2, in denen Relugolix/E2/NETA gegenüber Placebo über 24 Wochen verglichen wurde. Eine Studie gegenüber den verschiedenen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt nicht vor.

Die Gabe von Placebo in Verbindung mit der erlaubten Begleitmedikation wird als eine hinreichende Annäherung an ein beobachtendes Abwarten betrachtet.

Da somit auf Basis der vorliegenden Studien Ergebnisse von einer Teilpopulation an Patientinnen herangezogen werden können, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist, wird zwischen zwei Patientengruppen unterschieden: Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die a) beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist und b) beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist.

- a) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist

In den Studien LIBERTY 1/2 traten keine Todesfälle auf. In der Kategorie Morbidität ergaben sich für die patientenrelevanten Endpunkte menstrueller Blutverlust (bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens, bestätigte Amenorrhö), Schmerz und Myom-assoziierte Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile zugunsten von Relugolix/E2/NETA. Eine statistisch signifikante Veränderung des Gesundheitszustandes zeigte sich nicht.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich auf Basis des UFS-QoL Gesamtscores ein Vorteil für Relugolix/E2/NETA.

Zu den Nebenwirkungen liegen weder Vor- noch Nachteile vor.

Unsicherheiten bestehen insbesondere bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund der Schwere der Symptome bei Studienbeginn ist unklar, ob für diese Patientinnen beobachtendes Abwarten die patientenindividuell geeignetste Behandlungsoption war oder ob nicht andere Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie besser geeignet gewesen wären.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.

- b) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist

Für diese Patientengruppe liegen keine Studiendaten vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers und der Bewertung des IQWiG (A21-112) zugrunde gelegt. Zu Anteilen der Patientenpopulationen a) und b) an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor. Daher werden die Angaben zu der Gesamtpopulation berücksichtigt.

Insgesamt ist für die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl an Patientinnen in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung bestehender Unsicherheiten für die Untergrenze tendenziell unterschätzt. Dies beruht insbesondere darauf, dass nur Patientinnen berücksichtigt wurden, die eine medikamentöse Therapie erhalten haben und bei denen eine verordnete Therapie mit der Diagnose verlinkt wurde. Zudem wurden Patientinnen unter 30 Jahren ausgeschlossen.

Die angegebene Obergrenze ist mit Unsicherheiten behaftet, da keine ambulant durchgeführten Eingriffe berücksichtigt werden. Darüber hinaus wird von einer Überschätzung ausgegangen, da Patientinnen enthalten sein können, die eine der aufgeführten Therapien nicht aufgrund von mäßigen bis schweren Symptomen von Uterusmyomen erhalten haben. Zudem

sind durch die Addition der Patientinnen mit invasivem Eingriff und der Patientinnen mit einer verordneten Therapie am Tag der Diagnose Doppelzählungen möglich.

Zu den bestehenden Unsicherheiten kommt hinzu, dass bei der geschätzten Anzahl an Patientinnen im Anwendungsgebiet nicht berücksichtigt wurde, dass Relugolix/E2/NETA aufgrund der empfängnisverhütenden Wirkung nicht bei Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch eingesetzt werden kann.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ryeqo (Wirkstoff: Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Dezember 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2022).

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

Die Anwendung von Ulipristalacetat ist auf 4 Behandlungsintervalle von bis zu 3 Monaten begrenzt. Für die Kostendarstellung wird exemplarisch ein Behandlungsintervall mit der maximalen Dauer von 3 Monaten dargestellt. Das Intrauterinpeppar mit dem Wirkstoff Levonorgestrel darf laut Fachinformation (Mirena, Stand September 2021) in der Indikation Hypermenorrhö für bis zu 5 Jahren im Körper verbleiben.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist				
Beobachtendes Abwarten	-			
b) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist				
Symptomorientierte Behandlung				
Chlormadinon	an Tag 16 - 25 eines Zyklus	13	10	130
Levonorgestrel	1 x für bis zu 5 Jahre	1	1	1
Ulipristalacetat	1 x täglich für bis zu drei Monaten ²	91,2	1	91,2
invasive Behandlungsoptionen				
Hysterektomie	einmalig		3,5 - 4,3 (mittlere Verweildauer)	
Myomektomie	einmalig ³		2,7 - 3,6 (mittlere Verweildauer)	
Perkutan-transluminale Gefäßintervention	einmalig ³		4,5 (mittlere Verweildauer)	

² Das Behandlungsintervall von bis zu drei Monate kann bis zu viermal durchgeführt werden.

³ Behandlung kann ggf. wiederholt werden.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat	40 mg/1 mg/0,5 mg	40 mg/1 mg/0,5 mg	1 x 40 mg/1 mg/0,5 mg	365	365 x 40 mg/1 mg/0,5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist					
Beobachtendes Abwarten	-				
b) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist					
symptomorientierten Behandlung					
Chlormadinon	2 mg -	2 mg -	1 x 2 mg -	130,0	130 x 2 mg -
	4 mg	4 mg	2 x 2 mg		260 x 2 mg
Levonorgestrel Intrauterinpessar	20 µg	20 µg	20 µg	1	1 Intrauterinpessar
Ulipristalacetat	5 mg	5 mg	1 x 5 mg	91,2	91,2 x 5 mg
invasive Behandlungsoptionen					
Hysterektomie	-				
Myomektomie	-				
Perkutan-transluminale Gefäßintervention	-				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten

auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Pa-ckungs-größe	Kosten (Apothe-kenabga-bepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetz-lich vorge-schriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Relugolix/Estradiol/Norethistero-nacetat	84 FTA	295,75 €	1,77 €	15,75 €	278,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist					
Beobachtendes Abwarten	-				
b) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist					
Chlormadinon	100 TAB	35,45 €	1,77 €	1,34 €	32,34 €
Levonorgestrel	1 IUP	128,44 €	1,77 €	14,83 €	111,84 €
Ulipristalacetat	84 TAB	576,80 €	1,77 €	31,31 €	543,72 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IUP = Intrauterinpessar; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022

Kosten der invasiven Behandlungsmethoden

Bezeichnung der Therapie	DRG	Mittlere Verweildauer (Tagen)	Basisentgelt	Pflegentgelt ⁴	Fallpauschale
Hysterektomie	N21A ⁵	4,3	4 456,35 €	660,35 €	5 116,7 € ⁶
Hysterektomie	N07A ⁷	3,5	3 278,48 €	549,40 €	3 827,88 €
Myomektomie	N23Z ⁸	3,6	3 987,85 €	583,72 €	4 571,57 €
Myomektomie	N25Z ⁹	2,7	2 799,73 €	463,35 €	3 263,08 €
Perkutan-transluminale Gefäßintervention	N06Z ¹⁰	4,5	4 006,59 €	647,45 €.	4 654,04 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

Für das Einlegen und Entfernen des Intrauterinpressars mit dem Wirkstoff Levonorgestrel fallen zusätzliche Kosten an. Da das Intrauterinpressar mit dem Wirkstoff Levonorgestrel laut Fachinformation (Mirena, Stand September 2021) in der Indikation Hypermenorrhö für bis zu 5 Jahren im Körper verbleiben kann, werden als zusätzliche Kosten für das erste Jahr nur die Kosten für das Einlegen berücksichtigt.

⁴ Die mittlere Verweildauer von wurde für die Berechnung des Pflegentgelts auf ganze Tage aufgerundet.

⁵ Ein Operationen- und Prozedurenschlüssel aus dem Bereich 5-683.0 - 5-683-3 (außer 5683.01 und 5683.21), Diagnoseschlüssel D25.- (ICD-10-GM 2022), Fallpauschale N21A (G-DRG 2022).

⁶ Operationen- und Prozedurenschlüssel 5683.01 oder 5683.21, Diagnoseschlüssel D25.- (ICD-10-GM 2022), Fallpauschale N21A (G-DRG 2022).

⁷ Ein Operationen- und Prozedurenschlüssel aus dem Bereich 5-683.0 - 5-683-3 (außer 5683.01 und 5683.21), 5-681.81 oder 5-681.82, Diagnoseschlüssel D25.- (ICD-10-GM 2022), Fallpauschale N21A (G-DRG 2022).

⁸ Ein Operationen- und Prozedurenschlüssel aus dem Bereich 5-681.90- 5-681.96 (außer 5681.93), 5-681.80 oder 5-681.85 Diagnoseschlüssel D25.- (ICD-10-GM 2022), Fallpauschale N23Z (G-DRG 2022).

⁹ Operationen- und Prozedurenschlüssel 5681.93, 5-681.86 oder 5-681.83, Diagnoseschlüssel D25.- (ICD-10-GM 2022), Fallpauschale N23Z (G-DRG 2022).

¹⁰ Operationen- und Prozedurenschlüssel 8-836.kh, 8-83b.1 ff. und ggf. Zusatzkode 8-83b.k, Diagnoseschlüssel D25.- (ICD-10-GM 2022), Fallpauschale N06Z (G-DRG 2022).

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patientin pro Jahr	Kosten pro Patientin pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Levonorgestrel	Einlegen eines Pessars, intrauterin, wegen einer Krankheit GOP 08330	6,99 €	1	6,99 €

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. Dezember 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Februar 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 27. August 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. August 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. November 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Januar 2022 statt.

Mit Schreiben vom 11. Januar 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. Januar 2022 übermittelt.

Am 28. Januar 2022 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 28. Januar 2022 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 29. November 2021. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder

sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Februar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Dezember 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. Februar 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Januar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Januar 2022 25. Januar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Februar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken