

Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Uterusmyom)

Beschluss vom: 17. Februar 2022/ 24.05.2022
In Kraft getreten am: 17. Februar 2022/ 25.05.2022
BAnz AT 30.03.2022 B1/ 20.06.2022 B2

gültig bis: unbefristet

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Juli 2021):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Februar 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat gegenüber beobachtenden Abwarten:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil bei menstruellem Blutverlust, Symptomatik und Schmerzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-112) und dem Addendum (A21-112) sofern nicht anders indiziert.

Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2: randomisierte, doppelblinde Studien über 24 Wochen, Relugolix + Estradiol / Norethisteronacetat vs. Placebo^a

Mortalität

Endpunkt	Relugolix+E2/NETA		Placebo		Relugolix + E2/NETA vs. Placebo
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtmortalität					
LIBERTY 1	128	0 (0)	127	0 (0)	--
LIBERTY 2	126	0 (0)	129	0 (0)	--

Morbidität

Endpunkt	Relugolix+E2/NETA		Placebo		Relugolix + E2/NETA vs. Placebo
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Bestätigte klinisch relevante Reduktion des menstruellen Blutverlusts (MBL)-Volumens (MBL-Volumen < 80 ml und mind. 50 %-Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)^b					
LIBERTY 1	128	88 (68,8)	127	15 (11,8)	5,82 [3,57; 9,50]; < 0,001
LIBERTY 2	125	87 (69,6)	129	6 (4,7)	14,96 [6,79; 32,97]; < 0,001
Gesamt					8,40 [5,53; 12,74]; < 0,001
Bestätigte Amenorrhö^c					
LIBERTY 1	128	67 (52,3)	127	7 (5,5)	9,50 [4,54; 19,88]
LIBERTY 2	125	63 (50,4)	129	4 (3,1)	16,25 [6,10; 43,32]
Gesamt					11,92 [6,61; 21,50]

Symptomatik (Symptom Severity Scale des Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life (UFS-QoL)-Fragebogens) ^d					
LIBERTY 1	128	74 (57,8)	127	39 (30,7)	1,89 [1,39; 2,55]; < 0,001
LIBERTY 2	125	79 (63,2)	129	42 (32,6)	1,96 [1,48; 2,59]; < 0,001
Gesamt					1,92 [1,56; 2,35]; < 0,001

Endpunkt Studie	Relugolix + E2/NETA			Placebo			Relugolix + E2/NETA vs. Placebo
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf MW ^f (SE)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf MW ^f (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Schmerz (numerische Rating-Skala)^g							
LIBERTY 1	127	5,4 (3,4)	-2,6 (0,2)	126	5,7 (3,1)	-1,2 (0,2)	-1,42 [-2,06; -0,78]; < 0,001
LIBERTY 2	124	5,7 (3,2)	-2,8 (0,3)	128	5,7 (2,9)	-1,6 (0,3)	-1,24 [-1,92; -0,55]; < 0,001
Gesamt							-1,33 [-1,80; -0,86]; < 0,001 SMD -0,43 [-0,61; -0,26]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^h							
LIBERTY 1	99	75,9 (17,4)	5,1 (2,0) ⁱ	104	73,5 (18,5)	4,8 (2,0) ⁱ	0,34 [-5,07; 5,74]; 0,902 ⁱ
LIBERTY 2	100	73,9 (19,3)	7,6 (2,1) ⁱ	97	75,8 (19,5)	3,2 (2,2) ⁱ	4,33 [-1,23; 9,90]; 0,126 ⁱ
Gesamt							2,29 [-1,59; 6,17]; 0,247 ⁱ

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Relugolix+E2/NETA		Placebo		Relugolix + E2/NETA vs. Placebo
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtscore des UFS-QoL^j					
LIBERTY 1	128	70 (54,7)	127	37 (29,1)	1,88 [1,38; 2,58]; < 0,001
LIBERTY 2	125	80 (64,0)	129	41 (31,8)	2,02 [1,52; 2,69]; < 0,001
Gesamt					1,95 [1,58; 2,41]; < 0,001

Nebenwirkungen

Endpunkt	Relugolix+E2/NETA		Placebo ^a		Relugolix + E2/NETA vs. Placebo
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p Wert
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
LIBERTY 1	128	79 (61,7)	127	84 (66,1)	–
LIBERTY 2	126	76 (60,3)	129	76 (58,9)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
LIBERTY 1	128	7 (5,5)	127	2 (1,6)	3,47 [0,74; 16,40]; 0,172
LIBERTY 2	126	1 (0,8)	129	4 (3,1)	0,26 [0,03; 2,26]; 0,370
Gesamt					1,34 [0,47; 3,84]; 0,584
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)					
LIBERTY 1	128	7 (5,5)	127	11 (8,7)	0,63 [0,25; 1,58]; 0,341
LIBERTY 2	126	5 (4,0)	129	8 (6,2)	0,64 [0,22; 1,90]; 0,571
Gesamt					0,63 [0,31; 1,28]; 0,200

Endpunkt	Relugolix+E2/NETA		Placebo ^a		Relugolix + E2/NETA vs. Placebo
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p Wert
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
LIBERTY 1	128	7 (5,5)	127	5 (3,9)	1,39 [0,45; 4,26]; 0,769
LIBERTY 2	126	3 (2,4)	129	6 (4,7)	0,51 [0,13; 2,00]; 0,500
Gesamt					0,91 [0,39; 2,12]; 0,834
Skelettbezogene Ereignisse (SUEs^k)					
LIBERTY 1	128	1 (0,8)	127	0 (0)	2,98 [0,12; 72,39]; > 0,999
LIBERTY 2	126	0 (0)	129	1 (0,8)	0,34 [0,01; 8,30]; > 0,999
Gesamt					1,01 [0,14; 7,17]; 0,994
Vasomotorische Ereignisse (UEs^l)					
LIBERTY 1	128	19 (14,8)	127	12 (9,4)	1,57 [0,80; 3,10]; 0,250
LIBERTY 2	126	8 (6,3)	129	5 (3,9)	1,64 [0,55; 4,87]; 0,407
Gesamt					1,59 [0,89; 2,83]; 0,112
<p>a. Dies wird mit Einschränkungen als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie) angesehen.</p> <p>b. Gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode, das mindestens seit dem vorherigen Auswertungszeitpunkt und bis zu Woche 24 bestand.</p> <p>c. Definition Amenorrhö: „keine Abgabe von Monatshygieneartikel bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten aufgrund einer berichteten Amenorrhö“ oder “Keine Abgabe von Monatshygieneartikel aufgrund einer ausbleibenden Regelblutung” oder “Abgabe von Monatshygieneartikeln mit einem MBL-Volumen von weniger als 5 ml”.</p> <p>d. Auswertungen zum Anteil der Patientinnen mit Verbesserung, definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 15 Punkte (entspricht 15 % bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100) nach 24-wöchiger Behandlung.</p> <p>e. Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf höheren Patientenzahlen basieren.</p> <p>f. Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen Studienbeginn und dem jeweiligen Messzeitpunkt dar.</p> <p>g. Niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik (Skalenspannweite 0 bis 10); negative Effekte (Relugolix + E2/NETA vs. Placebo) bedeuten einen Vorteil für Relugolix + E2/NETA.</p>					

- h. Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand / eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität (Skalenspannweite jeweils 0 bis 100); positive Effekte (Relugolix + E2/NETA vs. Placebo) bedeuten einen Vorteil für Relugolix + E2/NETA.
- i. Änderungen zu Woche 24.
- j. Auswertungen zum Anteil der Patientinnen mit Verbesserung, definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 15 Punkte (entspricht 15 % bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100) nach 24-wöchiger Behandlung.
- k. Operationalisiert als SMQ „Osteoporose / Osteopenie“ (breite Suche) + benutzerdefinierte PT-Zusammenstellung von Frakturen.
- l. Operationalisiert über die folgenden 5 PTs: Hyperhidrosis, Wärmegefühl, Hitzewallung, nächtliche Schweißausbrüche, Flush

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); E2: Estradiol; KI: Konfidenzintervall; MBL: menstrueller Blutverlust; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; NETA: Norethisteronacetat; NRS: numerische Rating-Skala; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UFS-QoL: Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life; VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus

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

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

und

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

ca. 20 160 – 100 840 Patientinnen

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat	1 208,98 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat	1 208,98 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Chlormadinon	42,04 € - 84,08 €
Levonorgestrel	111,84 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	6,99 €
Ulipristalacetat	590,32 €
invasive Behandlungsoptionen	
Hysterektomie	3 792,38 € - 5 116,70 €
Myomektomie	3 229,51 € - 4 571,58 €
Perkutan-transluminale Gefäßintervention	4 654,06 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)