

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat (Ryeqo[®])

Gedeon Richter Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.08.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Relugolix, Estradiol und Norethisteronacetat. 8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMG	Arzneimittelgesetz
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
E2	Estradiol
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	<i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>
LH	Luteinisierendes Hormon
MRgFUS	Magnetresonanztomographie-gesteuerter fokussierter Ultraschall
NETA	Norethisteronacetat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
Plc.	<i>Public limited company</i>
PZN	Pharmazentralnummer
REN	Relugolix-Kombinationstherapie: 40 mg Relugolix, 1 mg E2 und 0,5 mg NETA
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Relugolix /Estradiol / Norethisteronacetat
Handelsname:	Ryeqo®
ATC-Code:	H01CC54

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17367897	EU/1/21/1565/001	40 mg / 1 mg / 0,5 mg	28 Filmtabletten
17367928	EU/1/21/1565/001	40 mg / 1 mg / 0,5 mg	28 Filmtabletten [Ärztmuster gem. AMG]

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Relugolix ist ein oral verfügbarer *Gonadotropin-Releasing-Hormone-*(GnRH-)Rezeptorantagonist, der in Kombination mit Estradiol (E2) und Norethisteronacetat (NETA) entwickelt wurde. Die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®: 40 mg Relugolix, 1,0 mg Estradiol und 0,5 mg Norethisteronacetat) wird zur symptomatischen Behandlung von Uterusmyomen angewandt [1].

Zwischen Gedeon Richter Plc. und Myovant Sciences wurde im März 2020 eine exklusive Lizenzvereinbarung für die Vermarktung der Relugolix-Kombinationstherapie (40 mg Relugolix, 1,0 mg E2 und 0,5 mg NETA) bei Uterusmyomen und Endometriose durch Gedeon Richter Plc. abgeschlossen. Die abgeschlossene Lizenzvereinbarung gilt für Europa, die Gemeinschaft Unabhängiger Staaten einschließlich Russland sowie für Lateinamerika, Australien und Neuseeland. Während die globale Entwicklung der Relugolix-Kombinationstherapie weiterhin von Myovant Sciences durchgeführt wird, obliegt Gedeon Richter Plc. die regionale klinische Entwicklung, die Herstellung und die gesamte Vermarktung in den oben aufgeführten Gebieten.

Krankheitsbild

Uterusmyome (auch als Gebärmutter-Myome, Myome der Gebärmutter oder Leiomyome bezeichnet) sind häufig auftretende gutartige, monoklonale Tumore, die sich ausgehend von einer einzelnen glattmuskulären (myometrialen) somatischen Stammzelle in der Muskelwand des Uterus entwickeln können [2]. Die Ursachen für die Entstehung der Myome sind bisher nicht abschließend verstanden. Allerdings stellt die Hormonabhängigkeit des Uterusmyoms einen wichtigen Faktor dar. Dabei spielen die beiden ovariellen Steroidhormone Estrogen und Progesteron eine entscheidende Rolle beim Wachstum der Uterusmyome [3]. Uterusmyome treten typischerweise während der Fortpflanzungsjahre auf, können sich während der Schwangerschaft vergrößern und nach den Wechseljahren zurückgehen [4, 5].

Zu den häufigsten Symptomen zählen starke Regelblutungen (Hypermenorrhoe) [6] sowie starke Menstruationsschmerzen (Dysmenorrhoe) [6, 7]. Abhängig von der Lokalisation der Myome können bedingt durch die Kompression benachbarter Organe weitere Symptome wie

Schmerzen oder Druckgefühl in Bauch und Becken, Schmerzen im unteren Rückenbereich, Beschwerden beim Geschlechtsverkehr, erhöhte Harnfrequenz und Obstipation auftreten [6, 8]. Symptomatische Uterusmyome und der daraus resultierende Leidensdruck führen zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der Patientinnen [9, 10].

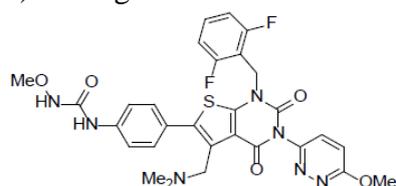
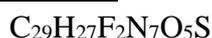
Wirkmechanismus

Der oral verfügbare GnRH-Rezeptorantagonist Relugolix (auch bekannt als TAK-385, RVT-601 oder MVT-601) wurde in Kombination mit E2 und NETA entwickelt (Relugolix-Kombinationstherapie: 40 mg Relugolix, 1 mg E2 und 0,5 mg NETA; Abkürzung REN). Die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo[®]) ist indiziert zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter [1]. In diesem Anwendungsgebiet ist die Relugolix-Kombinationstherapie eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption. Sie kann langfristig angewendet und im Gegensatz zu GnRH-Agonisten, die über ein subkutanes Implantat verabreicht werden [11], oral eingenommen werden [1].

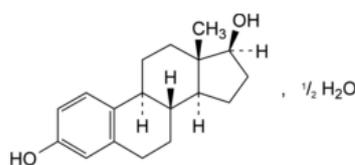
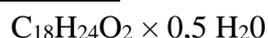
Als oraler GnRH-Rezeptorantagonist führt Relugolix (Abbildung 2-1a) zu einer kompetitiven und reversiblen Blockade von GnRH-Rezeptoren auf der Zellmembran der gonadotropen Zellen in der Hypophyse. GnRH reguliert über die Bindung an spezifische Rezeptoren in der Hypophyse die Freisetzung des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH). Dementsprechend inhibiert Relugolix die LH- und FSH-Freisetzung aus der Hypophyse, was zu einer Verringerung der Estrogen-, Progesteron- und Testosteronkonzentrationen führt. Durch die Senkung des Estrogen- als auch des Progesteronspiegels auf ein postmenopausales Niveau reduziert Relugolix die Symptome von Uterusmyomen. Ähnlich wie bei den derzeit eingesetzten GnRH-Agonisten kann die Unterdrückung des Estrogenspiegels postmenopausale Symptome (klimakterische Symptome, sogenannte „Wechseljahrsbeschwerden“) wie Hitzewallungen und den Verlust der Knochenmineraldichte hervorrufen. Die Add-Back-Therapie, also die Hormonsubstitution mit Estrogen (in Form von E2) und Gestagen (in Form von NETA), wird mit Relugolix in einer Filmtablette kombiniert, um diese Nebenwirkungen zu reduzieren und eine langfristige Anwendung zu ermöglichen. E2 und NETA sind bekannte, gut charakterisierte Wirkstoffe, die bereits im Rahmen einer niedrig dosierten, kontinuierlich kombinierten Hormonersatztherapie (Activelle[®]: 1 mg Estradiol und 0,5 mg Norethisteronacetat) zur Behandlung von postmenopausalen Symptomen eingesetzt werden [12]. In der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo[®]) wird Estradiol (1 mg) mit Relugolix kombiniert, um die durch Relugolix induzierten postmenopausalen Symptome (u. a. Hitzewallungen und Verlust der Knochendichte) zu lindern (Abbildung 2-1b). Norethisteronacetat (0,5 mg) wird der Kombination hinzugefügt, um der proliferativen Wirkung von Estrogen auf das Endometrium entgegenzuwirken und so eine Endometriumhyperplasie zu vermeiden. NETA (Prodrug von Norethisteron) ist ein synthetisches Gestagen, mit anti-estrogenen, estrogenen und androgenen Aktivitäten, das dem weiblichen Sexualhormon Progesteron ähnlich ist (Abbildung 2-1c). NETA bindet an nukleäre Progesteronrezeptoren im Zielgewebe und aktiviert diese [1].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

a) Relugolix

Molekülformel:

b) E2

Molekülformel:

c) NETA

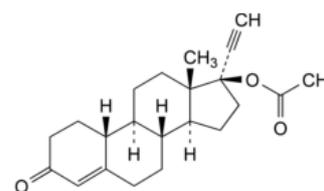
Molekülformel:

Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Relugolix, Estradiol und Norethisteronacetat.

Chemische Strukturformel und Molekülformel von a) Relugolix, b) Estradiol (E2) als Hemihydrat und c) Norethisteronacetat (NETA).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
„Ryego wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.“	nein	16.07.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 gemachten Angaben wurden der Fachinformation für das zu bewertende Arzneimittel entnommen [1].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die hier gemachten Angaben zur Relugolix-Kombinationstherapie, deren Wirkmechanismus sowie die genaue Bezeichnung des Anwendungsgebietes wurden der Fachinformation von Ryego® [1] und internen Unterlagen der Gedeon Richter Plc. entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Gedeon Richter Plc. (2021): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2021. [Zugriff: 27.07.2021]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152087/anx_152087_de.pdf.
2. Pérez-López FR, Ornat L, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, Lambrinouadaki I, et al. (2014): EMAS position statement: management of uterine fibroids. *Maturitas*; 79(1):106-16.
3. Nouri K (2019): Medikamentöse Therapie des Uterus myomatosus mit dem Präparat Ulipristalacetat – ein Update. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie/Österreich*; 29(1):6-12.
4. Maruo T, Ohara N, Wang J, Matsuo H (2004): Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Human reproduction update*; 10(3):207-20.
5. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK (2016): Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause. *Clinical obstetrics and gynecology*; 59(1):2-24.
6. Myers ER, Goodwin S, Landow W, Mauro M, Peterson E, Pron G, et al. (2005): Prospective data collection of a new procedure by a specialty society: the FIBROID registry. *Obstetrics and gynecology*; 106(1):44-51.
7. David M, Pitz CM, Mihaylova A, Siedentopf F (2016): Myoma-associated pain frequency and intensity: a retrospective evaluation of 1548 myoma patients. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*; 199:137-40.
8. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaeffers M, Geppert K (2012): Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC women's health*; 12:6.
9. Utz-Billing I, Ehrenstein T, David M (2004): Ängste, Erwartungen, Wünsche und Informiertheit bei Frauen mit einem behandlungsbedürftigen Uterus myomatosus. *Zentralbl Gynakol*; 126(01):V23.
10. Wallwiener M (2019): Medikamentöse konservative Therapie des Uterus myomatosus. *Der Gynäkologe*; 52(4):280-7.
11. Takeda GmbH (1999): Enantone[®]-Gyn Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel; Fachinformation. Stand: August 2018 [Zugriff: 06.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Novo Nordisk Pharma GmbH (1998): Activelle[®]; Fachinformation. Stand September 2020. [Zugriff: 10.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.