



IQWiG-Berichte – Nr. 1283

**Relugolix/Estradiol/Nor-
ethisteronacetat
(Uterusmyome) –**

Addendum zum Auftrag A21-112

Addendum

Auftrag: A22-01
Version: 1.0
Stand: 28.01.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Uterusmyome) – Addendum zum Auftrag A21-112

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.01.2022

Interne Auftragsnummer

A22-01

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Susanne Haag
- Daniela Preukschat
- Anke Schulz

Schlagwörter

Relugolix, Estradiol, Norethisteron Acetat, Leiomyom, Nutzenbewertung, NCT03049735, NCT03103087

Keywords

Relugolix, Estradiol, Norethindrone Acetate, Leiomyoma, Benefit Assessment, NCT03049735, NCT03103087

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Nachgereichte Analysen	2
2.1.1 Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit.....	2
2.1.2 Ergebnisse.....	2
2.1.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	4
2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4
2.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	4
2.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	5
2.3 Zusammenfassung.....	8
3 Literatur	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: vs. Placebo	3
Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Relugolix/E2/NETA vs. patientenindividuelle Therapie (Patientinnen, für die ein abwartendes Vorgehen am besten geeignet ist)	5
Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen	6
Tabelle 4: Relugolix/E2/NETA – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
E2	Estradiol
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NETA	Norethisteronacetat
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
UFS-QoL	Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.01.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-112 (Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In die Nutzenbewertung wurden die Zwillingsstudien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 eingeschlossen, die eine freie Kombination von Relugolix und Estradiol/Norethisteronacetat (E2/NETA) direkt mit Placebo vergleichen. Auf Basis dieser beiden Studien wurden Aussagen für diejenigen Patientinnen getroffen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist [1].

In seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens vor, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [2,3]. Der G-BA hat daher das IQWiG mit der folgenden Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt:

Responderanalyse unter Berücksichtigung der 15 %-Relevanzschwelle für die folgenden Endpunkte:

- Symptomatik (Symptom Severity Scale des Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life questionnaire [UFS-QoL]), Verbesserung der Symptomatik (Reduktion um ≥ 15 Punkte)
- Gesamtscore des UFS-QoL, Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Zunahme um ≥ 15 Punkte)

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

In die Nutzenbewertung wurden die Zwillingsstudien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 eingeschlossen, die eine freie Kombination von Relugolix und Estradiol/Norethisteronacetat (E2/NETA) direkt mit Placebo vergleichen. Die Placebogabe in Verbindung mit der erlaubten Begleitmedikation in den beiden Studien wurde als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Für die Nutzenbewertung wurden entsprechend auf Basis der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 nur Aussagen für diejenigen Patientinnen getroffen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist. In der vorliegenden Situation verbleibt jedoch eine Unsicherheit, ob für alle Patientinnen in den beiden Studien ein abwartendes Vorgehen die patientenindividuell am besten geeignete Therapieoption ist (siehe Text zur „Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ in Abschnitt 2.3.1 der Dossierbewertung A21-112 [1]).

Im vorliegenden Addendum werden die nachgereichten Responderanalysen mit einer Relevanzschwelle von 15 % zu den Endpunkten Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) und zum Gesamtscore des UFS-QoL bewertet.

2.1 Nachgereichte Analysen

2.1.1 Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das Verzerrungspotenzial für die nachgereichten Responderanalysen zu den Endpunkten Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) und zum Gesamtscore des UFS-QoL wird analog zu den stetigen Analysen in der Dossierbewertung A21-112 als hoch bewertet. Dies ist in dem hohen Anteil (> 10 %) an Patientinnen begründet, der nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde (siehe Anzahl der Patientinnen mit beobachteten Werten zu Woche 24 in Modul 4 A des Dossiers, dort Tabelle 4-83 bzw. Tabelle 4-139).

Für die nachgereichten Auswertungen zu den Endpunkten Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) und zum Gesamtscore des UFS-QoL können daher unter Berücksichtigung der weiterhin bestehenden Unsicherheit hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie insgesamt weiterhin maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen ausgesprochen werden.

2.1.2 Ergebnisse

Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Responderanalysen zum UFS-QoL sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: vs. Placebo^a

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Relugolix/E2/NETA		Placebo		Relugolix/E2/NETA vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Morbidity					
Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) ^c					
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 ^d					1,92 [1,56; 2,35]; < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Gesamtscore des UFS-QoL ^c					
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 ^d					1,95 [1,58; 2,41]; < 0,001
<p>a. hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie patientenindividuelle Therapie, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1 der Dossierbewertung A21-112 [1] zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Abschnitt des 2.2.2 vorliegenden Addendums)</p> <p>b. sofern nicht anders angeben: RR, KI und p-Wert wurden mittels einer Mantel-Haenszel-(CMH)-Methode, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet (Ausnahme: in LIBERTY 1 wurde nicht nach geografischer Region stratifiziert, da weniger als 15 Patientinnen dem Stratum „MBL-Ausgangsvolumen ≥ 225 ml und Rest der Welt“ zugeordnet waren). Allerdings keine Angabe, ob p-Wert für RR oder anderes Effektmaß berechnet wurde.</p> <p>c. 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>d. basierend auf einer CMH-Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen sowie geografischer Region, wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen und geografischer Region berechnet, allerdings keine Angabe, ob p-Wert für RR oder anderes Effektmaß berechnet wurde.</p> <p>e. 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</p> <p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; E2: Östradiol; KI: Konfidenzintervall; IPD: individuelle Patientendaten; mITT: modified Intention-to-treat; MBL: menstrueller Blutverlust; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen in der mITT-Population; NETA: Norethisteronacetat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

Morbidität

Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL)

Für den Endpunkt Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix + E2/NETA. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesamtscore des UFS-QoL

Für den Endpunkt Gesamtscore des UFS-QoL zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix + E2/NETA. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen.

2.1.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Es liegen für die nachgereichten Responderanalysen keine Subgruppenanalysen für die in der Dossierbewertung als relevant erachteten Subgruppenmerkmale (Alter, Schmerz zu Studienbeginn und MBL-Volumen zu Studienbeginn) vor.

2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die nachgereichten Responderanalysen hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [4].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.1 dargestellten Ergebnissen sowie der nachfolgend dargestellten Einschätzung der Endpunktkategorien wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 2).

Bestimmung der Endpunktkategorie

Analog zum Vorgehen in der Dossierbewertung A21-112 [1] wird der Endpunkt Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und der Gesamtscore des UFS-QoL der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet.

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Relugolix/E2/NETA vs. patientenindividuelle Therapie (Patientinnen, für die ein abwartendes Vorgehen am besten geeignet ist^a)

Endpunktkategorie Endpunkt	Relugolix/E2/NETA vs. patientenindividuelle Therapie^a Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Morbidität		
Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL)	57,8 % bis 63,2 % vs. 30,7 % bis 32,6 % ^d RR: 1,92 [1,56; 2,35] RR: 0,52 [0,43; 0,64] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesamtscore des UFS-QoL	54,7 % bis 64,0 % vs. 29,1 % bis 31,8 % ^d RR: 1,95 [1,58; 2,41] RR: 0,51 [0,41; 0,63] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
<p>a. Grundlage der Bewertung waren die beiden Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2, in denen Relugolix/E2/NETA mit Placebo verglichen wurde. Dies wird für Patientinnen, für die ein abwartendes Vorgehen am besten geeignet ist, als hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie patientenindividuelle Therapie angesehen, jedoch mit Einschränkungen (siehe Text zur „Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ in Abschnitt 2.3.1 der Dossierbewertung A21-112 [1] und Abschnitt des 2.2.2 vorliegenden Addendums).</p> <p>b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>d. minimale und maximale Ereignisanteile pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien</p> <p>e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>E2: Östradiol; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MBL: menstrueller Blutverlust; NETA: Norethisteronacetat; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UFS-QoL: Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life</p>		

2.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 3 fasst die Ergebnisse der Nutzenbewertung zum Auftrag A21-112 und des vorliegenden Addendums zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Schmerz (NRS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	– ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtscore des UFS-QoL: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	
<p>Fett dargestellte Ergebnisse ergeben sich aus den vom pU mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen.</p> <p>a. Die Behandlungsdauer in den beiden LIBERTY-Studien betrug 24 Wochen. Langzeitdaten, die insbesondere für die umfassende Bewertung skelettbezogener Ereignisse notwendig sind, fehlen.</p> <p>E2: Estradiol; MBL: menstrueller Blutverlust; NRS: Numerische Rating-Skala; NETA: Norethisteronacetat; UFS-QoL: Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

In der vorliegenden Nutzenbewertung können basierend auf den Ergebnissen der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 weiterhin nur Aussagen zu denjenigen Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet getroffen werden, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist. Für Patientinnen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine symptomorientierte Behandlung (mit Gestagenen oder Ulipristalacetat) oder eine invasive Behandlungsoption patientenindividuell am besten geeignet ist, liegen keine Daten vor. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher getrennt für diese beiden Patientengruppen.

Patientinnen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist

Die zusätzlich für dieses Addendum nachgereichten Responderanalysen ermöglichen eine Quantifizierung der Effekte für die Endpunkte Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) und Gesamtscore des UFS-QoL, deren stetige Auswertungen in der Dossierbewertung A21-112 als nicht quantifizierbar eingestuft wurden.

In der Gesamtschau ergeben sich nach Berücksichtigung der im Addendum beauftragten Ergebnisse für Patientinnen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist, weiterhin mehrere positive Effekte von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen innerhalb einer Beobachtungszeit von 24 Wochen.

Für den Gesamtscore des UFS-QoL ergibt sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen. Hinzu kommen für die Endpunkte bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens sowie Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA für den Endpunkt Schmerz (NRS). 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.

Für die erneute Gesamtabwägung ist maßgeblich, dass im Stellungnahmeverfahren deutlich wurde, dass insbesondere für die schwerer betroffenen Patientinnen in den Studien (gemäß Klinikern sind dies Patientinnen, die einen MBL-Blutverlust zu Studienbeginn von ca. 200 ml hatten), es aus Sicht der Kliniker sehr fraglich ist, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen eine adäquate patientenindividuelle Option darstellt [5]. Es ist somit hinreichend unklar, welcher Anteil der Patientinnen außerhalb des Studienkontext wirklich ein abwartendes Vorgehen als Option gewählt hätte. Das mittlere MBL-Volumen pro Arm lag bei den Patientinnen in den Studien immerhin zwischen 212 ml und 247 ml und die Gruppe der Patientinnen mit einem MBL-Volumen zu Studienbeginn von ≥ 225 ml stellt etwa ein Drittel der Studienpopulation dar. Es ist unklar, ob sich gegenüber den anderen Therapieoptionen Effekte in der gleichen Größenordnung gezeigt hätten. Es liegen zudem für dieses Addendum keine Subgruppenanalysen für die in der Dossierbewertung als relevant erachteten Subgruppenmerkmale (Alter, Schmerz zu Studienbeginn und MBL-Volumen zu Studienbeginn [< 225 ml / ≥ 225 ml]) für die nachgereichten Responderanalysen vor. Insbesondere die Analysen zum Merkmal MBL-Volumen wären jedoch hier von Bedeutung, da sie Rückschlüsse auf Effektmodifikationen durch die Krankheitsschwere erlauben. In der Gesamtabwägung bleibt deshalb in einer Gesamtbetrachtung dieser Unsicherheiten und unter Berücksichtigung der neuen Erkenntnisse aus dem Stellungnahmeverfahren das Fazit der Dossierbewertung unverändert. Zusammenfassend gibt es deshalb für erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu einem abwartenden Vorgehen.

Patientinnen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine symptomorientierte Behandlung (mit Gestagenen oder Ulipristalacetat) oder eine invasive Behandlungsoption patientenindividuell am besten geeignet ist

Für Patientinnen, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine symptomorientierte Behandlung (mit Gestagenen oder Ulipristalacetat) oder eine invasive Behandlungsoption patientenindividuell am besten geeignet ist, legt der pU keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA aus der Dossierbewertung A21-112 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Relugolix/E2/NETA unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-112 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: Relugolix/E2/NETA – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter ^b mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ abwartendem Vorgehen ▪ einer symptomorientierten Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 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 	Patientinnen, für die ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
		Patientinnen, für die eine symptomorientierte Behandlung (mit Gestagenen oder Ulipristalacetat) oder eine invasive Behandlungsoption patientenindividuell am besten geeignet ist: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<p>Fett dargestellte Ergebnisse ergeben sich aus den zusätzlich für dieses Addendum ausgewerteten Daten.</p> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Relugolix/E2/NETA kann aufgrund der empfängnisverhütenden Wirkung nicht bei Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch eingesetzt werden. Nach Absetzen der Behandlung ist die Empfängnisverhütung nicht mehr gegeben [6].</p> <p>E2: Estradiol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NETA: Norethisteronacetat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Uterusmyome) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.12.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-112_relugolix-estradiol-norethisteronacetat_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

2. Gedeon Richter. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1251:

Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Uterusmyome); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/733/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

3. Gedeon Richter Pharma GmbH. Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat (Ryeqo);

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 04.01.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/733/#dossier>.

4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL:

https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0_abgeloesst.pdf.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V; hier: Wirkstoff Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (D-721); stenografisches Wortprotokoll [online]. [Zugriff: 20.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-733/2022-01-10_Wortprotokoll_Relugolix-E2-NETA_D-721.pdf.

6. Gedeon Richter. Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.