

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: 23.11.2023

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	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

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	9
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
NETA	Norethisteronacetat
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> Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

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 [Ärztemuster gem. AMG]
17367911	EU/1/21/1565/002	40 mg / 1 mg / 0,5 mg	84 Filmtabletten

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-)*Rezeptor-antagonist, 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) ist seit dem 16.07.2021 durch die Europäische Kommission (*European Medicines Agency, EMA*) bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen. zugelassen und wurde in dieser Indikation bereits durch den G-BA bewertet [1, 2]. Am 30.10.2023 wurde Ryeqo[®] nun auch die Zulassung für die symptomatische Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose erteilt [3]. Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf diese Indikationserweiterung.

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. Myovant Sciences behält alle Rechte an der Relugolix-Kombinationstherapie in den USA sowie für weitere Indikationen außerhalb der Frauengesundheit. 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

Endometriose ist eine chronisch-inflammatorische Erkrankung, die durch das Vorkommen endometriumartiger Zellen außerhalb der Gebärmutter Schleimhaut (Endometrium) charakterisiert wird. Diese Zellen bilden sogenannte Endometrioseherde aus Drüsen, Stromazellen und glatter Muskulatur, die von Nerven, Lymph- und Blutgefäßen versorgt werden [4, 5]. Dabei unterliegen die Endometriosezellen, wie auch das physiologische

Endometriumgewebe selbst, dem hormonellen Zyklus. Aufgrund dieser Hormonabhängigkeit begleitet die Endometriose betroffene Patientinnen meist während ihrer gesamten reproduktiven Phase und bessert sich ohne entsprechende Therapie erst wieder nach Eintreten der Menopause [4].

Leitsymptome der Endometriose sind krampfartige, sehr starke, wehenartige und langandauernde Regelschmerzen (Dysmenorrhoe), chronische zyklische und azyklische Unterbauchschmerzen, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie), Schmerzen bei der Blasenentleerung (Dysurie) und Schmerzen bei der Defäkation (Dyschezie). Weitere Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, aber auch Hämaturie (Blut im Urin) und Hämatochezie (Blut im Stuhl) können zyklisch auftreten [6, 7]. Weiterhin kann die Endometriose abhängig von der Lage der Läsionen auch zu Blutungsstörungen und Fertilitätsbeeinträchtigungen führen [8]. Die durch die Endometriose verursachten Symptome, insbesondere die immer wiederkehrenden Schmerzen, können die betroffenen Frauen massiv belasten und die Lebensqualität der Patientinnen deutlich einschränken [9].

Wirkmechanismus

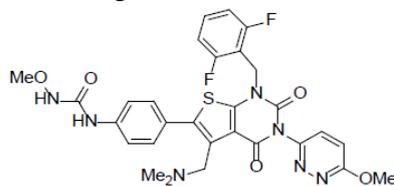
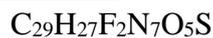
Der oral verfügbare GnRH-Rezeptorantagonist Relugolix (auch bekannt als TAK-385, RVT-601 oder MVT-601) wurde in Kombination mit E2 und NETA entwickelt (Relugolix-Kombinationstherapie: 40 mg Relugolix, 1 mg E2 und 0,5 mg NETA; Abkürzung REN). Die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) ist indiziert zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose. In diesem Anwendungsgebiet ist die Relugolix-Kombinationstherapie eine wirksame, gut verträgliche und langfristige Therapieoption.

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 eine verringerte ovarielle Produktion und Sekretion von Estrogenen und Progesteron zur Folge hat. Durch die Senkung des Estradiol- als auch des Progesteronspiegels auf ein postmenopausales Niveau reduziert Relugolix die hormonabhängige Proliferation der endometriumartigen Zellen und folglich die Progression von Endometrioseherden. Die niedrigen systemischen Estradiolkonzentrationen reduzieren effektiv die Endometriose-assoziierten Symptome. Ähnlich wie bei den derzeit eingesetzten GnRH-Agonisten kann die Unterdrückung des Estrogenspiegels postmenopausale Symptome (klimakterische Symptome, sogenannte „Wechseljahrbeschwerden“) 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 so eine langfristige Anwendung zu ermöglichen. E2 und NETA sind bekannte, gut charakterisierte Wirkstoffe, die bereits im Rahmen einer niedrig dosierten, kontinuierlich kombinierten Hormonersatztherapie

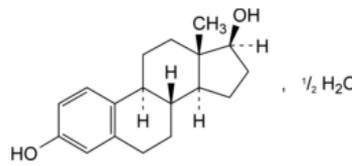
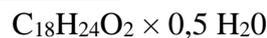
Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

(Activelle®: 1 mg Estradiol und 0,5 mg Norethisteronacetat) zur Behandlung von postmenopausalen Symptomen eingesetzt werden [10]. 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].

a) Relugolix

Molekülformel:

b) E2

Molekülformel:

c) NETA

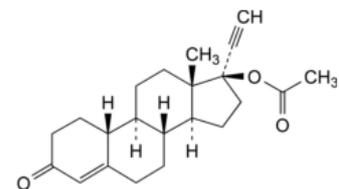
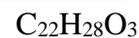
Molekülformel:

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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
<i>„Ryego wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose“</i>	nein	30.10.2023	B
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].

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
<i>„Ryego wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.“</i>	16.07.2021

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.

Die in Tabelle 2-4 gemachten Angaben entsprechen dem Wortlaut der Fachinformation für Ryeqo[®] [1].

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 Ryeqo[®] [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): Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2023 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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). [Zugriff: 17.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8263/2022-02-17_AM-RL-XII_Relugolix-Estradiol_Norethisteronacetat-D-721_TrG.pdf.
3. European Commission (2023): Commission Implementing Decision of 30.10.2023 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2021) 5482(final) for “Ryeqo – relugolix / estradiol / norethisterone acetate”, a medicinal product for human use. [Zugriff: 17.11.2023]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231030160756/dec_160756_en.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Endometriose. [Zugriff: 24.04.2023]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/endometriose.html>.
5. Fächerverbund Frauenheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin (2023): Informationen zu Endometriose: Therapie. [Zugriff: 24.04.2023]. URL: <https://frauenklinik.charite.de/leistungen/endometriose/>.
6. Mechsner S (2016): Endometriose. Der Schmerz; 30(5):477-90.
7. Renner S, Burghaus S, Hackl J, Hartmann P, Knoll M, Küpker W (2013): Endometriose. Gynäkologische Endokrinologie; 11(2):115-28.
8. Campo S, Campo V, Benagiano G (2012): Adenomyosis and infertility. Reprod Biomed Online; 24(1):35-46.
9. De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, Dirksen CD, Hummelshoj L, Simoens S (2013): The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. Hum Reprod; 28(10):2677-85.
10. Novo Nordisk Pharma GmbH (1998): ActiVelle®; Fachinformation. Stand: September 2023 [Zugriff: 05.10.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.