

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat
Neues Anwendungsgebiet: Endometriose,
nach medikamentöser oder chirurgischer
Behandlung**

Berlin, den 22. März 2024

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Neues Anwendungsgebiet: Endometriose, nach medikamentöser oder chirurgischer Behandlung) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1732,
Endometriose

Auftrag: A23-117, Version 1.0, Stand: 27.02.2024:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7224/2023-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Relugolix-Estradiol-Norethisteronacetat_D-997.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2023-12-01-D-997:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1019>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	5
Bewertung des IQWiG	5
Bewertung der AkdÄ.....	5
Informationspool	6
Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2	6
Bewertung der AkdÄ.....	6
Endpunkte.....	7
Nutzen.....	7
Bewertung der AkdÄ	8
Schaden.....	8
Bewertung der AkdÄ	9
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzen	9
Bewertung des IQWiG	9
Bewertung der AkdÄ.....	9
Fazit	9
Literaturverzeichnis	9

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

Die Fixkombination Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Relugolix/E2/NETA), ist für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen (1).

Relugolix ist ein nicht peptidischer GnRH-Rezeptorantagonist, der an GnRH-Rezeptoren in der anterioren Hypophyse bindet und diese Rezeptoren hemmt. Beim Menschen führt die Hemmung der GnRH-Rezeptoren zu einer dosisabhängigen Abnahme der Freisetzung des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) aus der anterioren Hypophyse. Infolgedessen ist die zirkulierende Konzentration von LH und FSH verringert. Die Verringerung der FSH-Konzentration verhindert das Follikelwachstum und die Follikelentwicklung und setzt dadurch die Bildung von Estrogen herab. Durch die Verhinderung eines LH-Anstiegs werden die Ovulation und die Entwicklung des Corpus luteum gehemmt, wodurch die Bildung von Progesteron verhindert wird. Daher bietet Relugolix eine ausreichende Empfängnisverhütung, wenn es mindestens einen Monat lang eingenommen wurde.

Bei Estradiol handelt es sich um dasselbe Hormon, das auch endogen gebildet wird, welches ein potenter Agonist der nukleären Estrogen-Rezeptor-Subtypen ist. Exogen angewendetes Estradiol lindert Symptome im Zusammenhang mit einem Estrogenmangel, beispielsweise vasomotorische Symptome und Knochendichteverlust. Norethisteronacetat ist ein synthetisches Gestagen. Da Estrogene das Wachstum des Endometriums fördern, erhöhen nicht opponierte Estrogene das Risiko für eine Endometriumhyperplasie und Krebs. Durch die zusätzliche Anwendung eines Gestagens wird das estrogeninduzierte Risiko für eine Endometriumhyperplasie bei nicht hysterektomierten Frauen verringert (1).

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.10]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Relugolix/E2/NETA

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Dienogest infrage kommt ^b	Dienogest ^c
2	symptomatische Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Dienogest nicht (mehr) infrage kommt ^b	GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin) ^c

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen mit Endometriose, für die eine Behandlung mit Relugolix/E2/NETA infrage kommt, zum aktuellen Behandlungszeitpunkt invasive Behandlungsoptionen nicht infrage kommen.
c. Eine adäquate Schmerztherapie soll in beiden Studienarmen angeboten werden.
E2: Estradiol; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; NETA: Norethisteronacetat

Bewertung des IQWiG

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) bearbeitet in seinem Dossier ausschließlich eine Fragestellung, in der er alle Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet gemeinsam betrachtet. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix/E2/NETA gegenüber der ZVT in den zwei Fragestellungen des G-BA sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet.

Davon unabhängig wurde im jeweiligen Placebo-Arm der beiden Studien mit der verabreichten Begleittherapie die ZVT des G-BA in beiden Fragestellungen nicht umgesetzt. Der G-BA hat für Fragestellung 1 (Patientinnen, für die eine Behandlung mit Dienogest infrage kommt) Dienogest und für Fragestellung 2 (Patientinnen, für die eine Behandlung mit Dienogest nicht [mehr] infrage kommt) GnRH-Analoga als ZVT festgelegt. Die Gabe sowohl von Gestagenen (wie Dienogest) als auch von GnRH-Analoga war in beiden Studien jedoch verboten. In allen Studienarmen erhielten die Patientinnen als Begleitbehandlung lediglich bei Bedarf eine Notfallmedikation zur Linderung Endometriose-assoziiertes Schmerzes mit bestimmten, gemäß Studienplanung erlaubten, Stufe-1- und Stufe-2-Analgetika. Beide Studien können die Fragestellungen der Nutzenbewertung von Relugolix/E2/NETA somit nicht beantworten.

Bewertung der AkdÄ

Die Festlegung der ZVT entspricht den aktuell in der Versorgung angestrebten Therapiestandards bzw. den Leitlinien.

Insgesamt liegen aber für keine der beiden Fragestellungen geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT vor. Vom pU wurden nur Vergleiche von Relugolix/E2/NETA zu Placebo vorgelegt.

Informationspool

Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2

Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 (2) haben ein identisches Studiendesign (sogenannte Zwillingstudien) und werden nachfolgend gemeinsam beschrieben. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.13–I.14]

Bei den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 handelt es sich um doppelblinde randomisierte, kontrollierte Studien zum Vergleich von Relugolix + E2/NETA (freie Kombination) mit Placebo. Eingeschlossen wurden prämenopausale Frauen im Alter von 18 bis einschließlich 50 Jahren mit mäßigen bis starken Schmerzen durch Endometriose. Eine vorherige medikamentöse oder chirurgische Behandlung der Endometriose war kein Einschlusskriterium.

In der Studie SPIRIT 1 wurden 638 Patientinnen und in der Studie SPIRIT 2 wurden 623 Patientinnen jeweils im Verhältnis 1:1:1 einem der folgenden drei Studienarmen zufällig zugeteilt:

- a) Relugolix 40 mg + E2/NETA 1 mg/0,5 mg,
- b) Relugolix 40 mg + E2/NETA 1 mg/0,5 mg (verzögert) oder
- c) Placebo.

Im Studienarm mit einer verzögerten Gabe von E2/NETA erhielten die Patientinnen für zwölf Wochen eine Relugolix-Monotherapie gefolgt von zwölf Wochen, in denen die Anwendung von Relugolix in Kombination mit E2/NETA erfolgte.

Die Anwendung von Relugolix + E2/NETA erfolgte in beiden Studien weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation (1).

Beide Studien umfassten eine einfachblinde Run-in-Phase von 35 bis 70 Tagen, eine doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase von 24 Wochen und eine anschließende Sicherheits-Follow-up-Visite (ca. 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation). Diese Sicherheits-Follow-up-Visite entfällt für Patientinnen, die im Anschluss an die 24-wöchige Behandlungsphase an einer ein-armigen, offenen Verlängerungsstudie (Studie MVT-601-3103) teilnahmen (3).

Ko-primäre Endpunkte der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind der Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhö zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline ohne Anstieg des Analgetikabedarfs sowie der Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion nicht menstrueller Beckenschmerzen zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline ohne Anstieg des Analgetikabedarfs.

Bewertung der AkdÄ

Die Studiendauer ist ausreichend, die ko-primären Endpunkte sind patientenrelevant.

Endpunkte

Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 sind aufgrund ihres identischen Designs für die Durchführung einer Meta-Analyse geeignet.

Nutzen

Die Ergebnisse der metanalytischen Zusammenfassung des Endpunkts „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen“ sind nachfolgend tabellarisch dargestellt.

Tabelle 2: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen“ [Dossier pU, Modul 4B, Tab. 4-30, S. 128]

Responder-Analyse: Reduktion der blutungsbedingten Schmerzen						
Behandlung	N	n (%)	OR ¹	RR ²	RD ³	p-Wert ⁴
Meta-Analyse						
Relugolix +E2/NETA	418	313 (74,9)	8,213 (5,962–11,315)	2,607 (2,222–3,058)	0,461 (0,402–0,520)	< 0,0001
Placebo	416	119 (28,6)				
Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 2,8 Punkten auf der NRS (Numerical rating scale) für blutungsbedingte Schmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung. Patientinnen, die < 5 Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, werden als Non-Responder betrachtet. ¹ Das OR (95 % CI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für blutungsbedingte Schmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre/≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika/Rest der Welt), berechnet. ² Das RR (95 % CI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre/≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika/Rest der Welt), berechnet. ³ Die RD (95 % CI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre/≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika/Rest der Welt), berechnet. ⁴ Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre/≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika/Rest der Welt), berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placebo-Arm dar. CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko						

Tabelle 3: Meta-Analyse für den Endpunkt „Responder-Analyse: Reduktion der nicht menstruellen Beckenschmerzen“ [Dossier pU, Modul 4B, Tab. 4-48, S. 167]

Responder-Analyse: Reduktion der nicht menstruellen Beckenschmerzen						
Behandlung	N	n (%)	OR ¹	RR ²	RD ³	p-Wert ⁴
Meta-Analyse						
Relugolix +E2/NETA	418	260 (62,2)	2,432 (1,852–3,242)	1,508 (1,318–1,725)	0,209 (0,144–0,274)	< 0,0001
Placebo	416	171 (41,1)				
Responder sind definiert als Patientinnen mit einer Verringerung von mindestens 2,8 Punkten auf der NRS (Numerical rating scale) für blutungsbedingte Schmerzen zu Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung und keinem Anstieg des Analgetikabedarfs in Woche 24 bzw. zum Ende der Behandlung. Patientinnen, die < 5 Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, werden als Non-Responder betrachtet.						

Responder-Analyse: Reduktion der nicht menstruellen Beckenschmerzen

¹Das OR (95 % CI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie, Behandlungsarm, Ausgangswert auf der NRS für nicht-menstruelle Beckenschmerzen, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre/≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika/Rest der Welt), berechnet.

²Das RR (95 % CI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre/≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika/Rest der Welt), berechnet.

³Die RD (95 % CI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre/≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika/Rest der Welt), berechnet.

⁴Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, Zeit seit initialer chirurgischer Diagnosestellung (< 5 Jahre/≥ 5 Jahre) sowie geografischer Region (Nordamerika/Rest der Welt), berechnet.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des OR wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.

Die Referenzgruppe für OR, RR und RD stellt der Placeboarm dar.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Bewertung der AkdÄ

Relugolix/E2/NETA zeigt eine Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo, eine Bewertung gegenüber der ZVT ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

Schaden

Tabelle 4: Meta-Analyse für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

[Dossier pU, Modul 4B, Tab. 4-152, S. 451]

Schwerwiegende UE						
Behandlung	N	n (%)	OR ¹	RR ²	RD ³	p-Wert ⁴
Meta-Analyse						
Relugolix +E2/NETA	418	12 (2,9)	1,336 (0,556; 3,207)	1,326 (0,564; 3,116)	0,007 (-0,144; 0,028)	0,5165
Placebo	416	9 (2,2)				
¹ Das OR (95 % CI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie und Behandlungsarm, berechnet. ² Das RR (95 % CI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. ³ Die RD (95 % CI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. ⁴ Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko, UE: unerwünschte Ereignisse						

Tabelle 5: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ [Dossier pU, Modul 4B, Tab. 4-156, S. 460]

Therapieabbrüche aufgrund von UE						
Behandlung	N	n (%)	OR ¹	RR ²	RD ³	p-Wert ⁴
Meta-Analyse						
Relugolix +E2/NETA	418	19 (4,5)	1,603 (0,767; 3,348)	1,574 (0,775; 3,197)	0,017 (-0,009; 0,042)	0,2061
Placebo	416	12 (2,9)				
¹ Das OR (95 % CI) wurde mittels logistischer Regression, adjustiert nach Studie und Behandlungsarm, berechnet. ² Das RR (95 % CI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet. ³ Die RD (95 % CI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet.						

Therapieabbrüche aufgrund von UE

⁴Der p-Wert wurde mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie, berechnet.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde zur Berechnung von OR, RR und p-Wert angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (Safety Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko, UE: unerwünschte Ereignisse

Bewertung der AkdÄ

Der beobachtete Schaden von Relugolix/E2/NETA ist mit Placebo vergleichbar, aber ein Vergleich mit dem Schaden der ZVT ist nicht möglich.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzen

Bewertung des IQWiG

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix/E2/NETA gegenüber der ZVT zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen im gebärfähigen Alter, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA gegenüber der ZVT, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.

Fazit

Die AkdÄ sieht für die Fixkombination Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat für die Fragestellungen 1 und 2 jeweils im Vergleich mit der ZVT **keinen Zusatznutzen** als **belegt** an.

Literaturverzeichnis

1. Gedeon Richter Plc. Fachinformation „Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten“; Stand: Oktober 2023.
2. Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA et al. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet* (Lon-don, England) 2022; 399(10343):2267–79. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00622-5.
3. Spirit Extension: Efficacy and safety extension study of relugolix in women with endometriosis-associated pain: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03654274>; (Letzter Zugriff: 13.03.2024).