

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.08.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination aus Relugolix, Estradiol (E2) und Norethisteronacetat (NETA) (im Folgenden als Relugolix/E2/NETA bezeichnet) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Relugolix/E2/NETA

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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: ▪ abwartendem Vorgehen ▪ 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
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 [3]. E2: Estradiol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NETA: Norethisteronacetat	

Der pU folgt zunächst der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und benennt eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Berücksichtigung der

vom G-BA genannten Therapieoptionen. Bei der Informationsbeschaffung relevanter Studien für die Nutzenbewertung hat der pU entsprechend alle in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Therapieoptionen berücksichtigt.

Nachfolgend führt der pU jedoch aus, dass er die Benennung von Ulipristalacetat als Therapieoption aufgrund bestehender Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Risikos einer Leberschädigung sowie aufgrund des aktuell unklaren Stellenwert in der Versorgung kritisch sieht. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, dies bedeutet unter Einbezug von Ulipristalacetat, durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung sind die Zwillingsstudien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 relevant. Es handelt sich um multinationale, randomisierte, doppelblinde Studien zum Vergleich von Relugolix + E2/NETA (freie Kombination) mit Placebo. Relugolix + E2/NETA ist als Fixkombination zugelassen, die Ergebnisse der freien Kombination können für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Eingeschlossen wurden prämenopausale Frauen im Alter von 18 bis einschließlich 50 Jahren mit Uterusmyomen und damit assoziierten starken Menstruationsblutungen. Ausgeschlossen wurden unter anderem Patientinnen mit schnell wachsenden Uterusmyomen, Patientinnen, bei denen innerhalb von 6 Monaten nach Studieneinschluss gynäkologische Operationen oder Ablationsverfahren für Uterusmyome geplant sind, Patientinnen mit aktueller Osteoporose oder Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoporose (z. B. Z-Score für die Knochenmineraldichte $< -2,0$, Osteoporose in der Vorgeschichte oder eine aktuelle / vorangegangene andere Stoffwechselerkrankung im Zusammenhang mit dem Knochenstoffwechsel sofern nicht adäquat behandelt) sowie Patientinnen mit einem Hämoglobinwert $< 8,0$ g/dL.

Das Design der beiden Studien umfasste eine bis zu 13-wöchige Screeningphase gefolgt von einer 24-wöchigen Behandlungsphase mit monatlichen Visiten, in der die Patientinnen Relugolix + E2/NETA (gemäß Fachinformation) oder Placebo erhielten. Neben der Studienmedikation hatten die Patientinnen jeweils in beiden Studienarmen die Möglichkeit Analgetika zur Behandlung Uterusmyom-assoziiierter Schmerzen sowie Eisensupplemente bei Eisenmangelanämie einzunehmen.

Primärer Endpunkt in beiden Studien war der Anteil der Patientinnen mit bestätigter klinisch relevanter Reduktion des menstruellen Blutverlust(MBL)-Volumens. Patientenrelevante

sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In den beiden Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurde im Vergleichsarm Placebo verabreicht. Die Placebogabe in Verbindung mit der erlaubten Begleitmedikation in den beiden Studien wird als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Für die Nutzenbewertung können entsprechend auf Basis der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 nur Aussagen für diejenigen Patientinnen getroffen werden, 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 darstellt oder ob für einige Patientinnen ggf. eine andere Therapieoption patientenindividuell besser geeignet gewesen wäre (Ulipristalacetat oder invasive Behandlungsoptionen). Insgesamt führt die Unsicherheit hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 nicht zum Ausschluss der Studie. Die Unsicherheit fließt jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein. Zu 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.

Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller relevanten Endpunkte (mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs) ist in beiden Studien hoch, beim Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt bei niedrigem Verzerrungspotenzial eine reduzierte Aussagesicherheit vor.

Die oben beschriebenen Limitationen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 führen zu einer reduzierten Aussagesicherheit. Auf Basis der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 können daher insgesamt maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Es traten in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zum abwartenden Vorgehen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens

Für den Endpunkt bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens zu Woche 24 (mindestens einmal bestätigte Response zu Woche 24) 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.

Schmerz (numerische Rating-Skala [NRS])

Für den Endpunkt Schmerz, erhoben mit der NRS, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix + E2/NETA. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen.

Gesundheitszustand (visuelle Analogskala des EQ-5D [EQ-5D VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der VAS des EQ-5D zeigt sich für die Änderungen zwischen Studienbeginn und Woche 24 in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (Symptom Severity Scale des Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life questionnaire [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. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. 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 gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den Gesamtscore des UFS-QoL zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix + E2/NETA. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird eine SMD betrachtet. Das 95 %-KI für den Gesamtscore liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im

Vergleich zu abwartendem Vorgehen. Neben dem Gesamtscore zeigen auch alle 6 Subskalen des UFS-QoL ein konsistent positives Ergebnis zum Vorteil von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu einem abwartenden Vorgehen.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs, vasomotorische Ereignisse (UEs), skelettbezogene Ereignisse (SUEs)

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs, vasomotorische Ereignisse (UEs) sowie skelettbezogene Ereignisse (SUEs) zeigen sich in der Metaanalyse der Studien jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Im Hinblick auf die Aussagekraft der Ergebnisse zu skelettbezogenen Ereignissen (SUEs) wird darauf hingewiesen, dass die Dauer der LIBERTY-Studien mit 24 Wochen für eine ausreichende Beurteilung skelettbezogener Ereignisse zu kurz ist und dafür Langzeitdaten notwendig sind, insbesondere da für die Gabe von Relugolix/E2/NETA gemäß Zulassung keine zeitliche Begrenzung vorgesehen ist.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Relugolix/E2/NETA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

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

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

Für den Endpunkt bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA im Vergleich zu abwartendem Vorgehen. Hinzu kommen weitere positive Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Hier ergibt sich für die Endpunkte Schmerz (NRS), Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (Gesamtscore des UFS-QoL) jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA. Die Vorteile basierend auf diesen patientenberichteten Endpunkten unterstützen insgesamt den Anhaltspunkt für einen

beträchtlichen Zusatznutzen, der sich für die bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens zeigt. 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.

Zusammenfassend gibt es 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.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.

Tabelle 3: 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: ▪ abwartendem Vorgehen ▪ 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	Patientinnen, für die ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist: ▪ Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen Patientinnen, für die eine symptomorientierte Behandlung (mit Gestagenen oder Ulipristalacetat) oder eine invasive Behandlungsoption patientenindividuell am besten geeignet ist: ▪ Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 [3]. E2: Estradiol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NETA: Norethisteronacetat; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.