

## I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.11.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination aus Relugolix, Estradiol (E2) und Norethisteronacetat (NETA) (im Folgenden als Relugolix/E2/NETA bezeichnet) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>	Dienogest <sup>c</sup>
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 <sup>b</sup>	GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin) <sup>c</sup>

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; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon;  
NETA: Norethisteronacetat

Der pU folgt der Festlegung des G-BA weder zur Einteilung des Anwendungsgebiets in die 2 Patientengruppen noch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Stattdessen benennt er für die gesamte Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Beschwerdebildes, der Lokalisation und Ausdehnung der

Endometrioseherde, der Vortherapien und der Präferenzen der Patientin unter Auswahl von Analgetika (Stufe 1 und Stufe 2 gemäß Stufenschema der Weltgesundheitsorganisation [WHO]), Gonadotropin freisetzendes Hormon (GnRH)-Rezeptoragonisten sowie invasiven Behandlungsoptionen als Vergleichstherapie. Der Begründung des pU zur Abweichung von der Einteilung der Patientenpopulation und zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht gefolgt. Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA getrennt für die 2 Fragestellungen gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Da für keine der 2 vom G-BA benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil.

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.

### **Ergebnisse**

Weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 wurde eine relevante Studie zum Vergleich von Relugolix/E2/NETA gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA ab und benennt eine patientenindividuelle Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei zieht der pU die RCTs SPIRIT 1 und SPIRIT 2 für die Bewertung des Zusatznutzens bei seiner gemeinsam betrachteten Patientengruppe heran. Mit diesen 2 RCTs wurden jedoch keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt – weder gegenüber der vom ihm gewählten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz – Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2***

Zur Bewertung des Zusatznutzens legt der pU eine Metaanalyse der 2 RCTs SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vor (Relugolix + E2/NETA: N = 418 vs. Placebo: N = 416). Die Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 haben ein identisches Studiendesign (sogenannte Zwillingsstudien); es handelt sich bei beiden Studien um doppelblinde RCTs 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 von Endometriose. Eine vorherige medikamentöse oder chirurgische Behandlung der Endometriose war kein Einschlusskriterium.

In beiden Studien war im Studienverlauf jeweils als Begleitbehandlung eine Einnahme von im Studienprotokoll definierten Stufe 1- und Stufe 2-Analgetika als Notfallmedikation erlaubt.

Beide Studien umfassen 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).

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 Analgetikaverbrauchs sowie der Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline ohne Anstieg des Analgetikaverbrauchs.

### ***Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz***

*Einteilung der Patientenpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nicht umgesetzt*

Der pU bearbeitet in seinem Dossier ausschließlich 1 Fragestellung, in der er alle Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet gemeinsam betrachtet. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix/E2/NETA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den 2 Fragestellungen des G-BA sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet.

Davon unabhängig wurde im jeweiligen Placeboarm der beiden Studien mit der verabreichten Begleittherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in beiden Fragestellungen nicht umgesetzt. In allen Studienarmen erhielten die Patientinnen bei Bedarf eine Notfallmedikation zur Linderung Endometriose-assoziiierter Schmerzen mit gemäß Studienprotokoll erlaubten Stufe 1- und Stufe 2-Analgetika. Die Gabe sowohl von Gestagenen (Fragestellung 1) als auch von GnRH-Analoga (Fragestellung 2) war hingegen verboten. Somit können beide Studien die Fragestellungen der Nutzenbewertung von Relugolix/E2/NETA nicht beantworten.

*Vom pU benannte Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie ist in den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 nicht umgesetzt*

Der pU benennt abweichend von der Festlegung des G-BA für die gesamte Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Analgetika, GnRH-Rezeptoragonisten sowie invasiven Behandlungsoptionen als Vergleichstherapie, legt mit den 2 RCTs SPIRIT 1 und SPIRIT 2 jedoch keine geeigneten Studien für einen adäquaten Vergleich von Relugolix/E2/NETA gegenüber der von ihm gewählten Vergleichstherapie vor; es war weder eine operative Behandlung der Endometriose noch der Einsatz von GnRH-Analoga erlaubt. Die Argumentation des pU, dass für die Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie ein Vergleich mit Stufe 1- und Stufe 2-Analgetika im Rahmen einer Single-Komparator-Studie gerechtfertigt sei, wird als nicht sachgerecht bewertet. Da die Behandlung mit Relugolix/E2/NETA einem medikamentösen, hormonellen Therapieansatz entspricht, wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen im vorliegenden

Anwendungsgebiet eine (erneute) hormonelle Therapie zur Induktion einer therapeutischen Amenorrhö infrage kommt. Somit stellt die alleinige Gabe von Analgetika zur Behandlung von Schmerzen keine adäquate Therapie für diese Patientenpopulation dar.

Bezogen auf beide Studien waren 542 von 834 (65 %) Patientinnen nicht hormonell vorbehandelt, sodass für diese grundsätzlich eine Behandlung mit Dienogest infrage gekommen wäre. Von den 292 Patientinnen mit hormoneller Vorbehandlung hatten bereits 167 (57 %) eine Behandlung mit Dienogest erhalten, sodass für diese eine Dienogest-Behandlung keine Therapieoption mehr darstellt. Da in beiden Studien jeweils lediglich ein geringer Anteil der Patientinnen mit GnRH-Analoga vorbehandelt war (SPIRIT 1: 14 % vs. 13 %; SPIRIT 2: 5 % vs. 5 %), ist davon auszugehen, dass für einen Großteil der Patientinnen noch eine hormonelle Behandlung mit GnRH-Analoga infrage gekommen wäre.

Zusammenfassend hat der pU mit den Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 weder geeignete Studien gegenüber der vom ihm gewählten Vergleichstherapie noch gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix/Estradiol/NETA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Relugolix/E2/NETA.

Tabelle 3: Relugolix/E2/NETA – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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 <sup>b</sup>	Dienogest <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
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 <sup>b</sup>	GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin) <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>c. Eine adäquate Schmerztherapie soll in beiden Studienarmen angeboten werden.</p> <p>E2: Estradiol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; NETA: Norethisteronacetat</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.