

# 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 (neues  
Anwendungsgebiet: Endometriose, nach medikamentöser  
oder chirurgischer Behandlung)

Vom 16. Mai 2024

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Ryego) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	8
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>9</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>9</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>9</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGBV, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können .....</b>	<b>13</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>16</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>16</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Die Wirkstoffkombination Relugolix/ Estradiol/ Norethisteronacetat (Ryeqo) wurde am 1. September 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 30. Oktober 2023 hat Relugolix/ Estradiol/ Norethisteronacetat die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 23. November 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum zur Wirkstoffkombination Relugolix/ Estradiol/ Norethisteronacetat mit dem neuen Anwendungsgebiet „Ryeqo wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Ryeqo) gemäß Fachinformation**

Ryeqo wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.05.2024):**

„siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden; zur symptomatischen Behandlung

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/E2/NETA:**

- patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von
  - Dienogest
  - GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin)
  - Operativen Maßnahmen

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

**zu 1.** Explizit zur Behandlung der Endometriose sind neben der zu bewertenden Wirkstoffkombination Relugolix/E2/NETA GnRH-Analoga (Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Nafarelin) und das Gestagen Dienogest zugelassen.

- zu 2.** Als nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen operative Verfahren wie die vollständige oder teilweise Resektion der Endometrioseherde, ablativ Verfahren zur Entfernung der Läsionen, eine Hysterektomie oder eine Ovarialzystektomie in Frage.
- zu 3.** Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor. Entsprechend § 137h SGB V wurde eine Bewertung der Methode „Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung der Endometriose des Uterus“ durchgeführt. Mit Beschluss vom 16. März 2017 wurde festgestellt, dass die Methode kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet.
- zu 4.** Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Endometriose kann mit unterschiedlichen Symptomen einhergehen. Neben Dysmenorrhö, können Patientinnen auch unter Dysurie, Dyschezie, Dyspareunie und/oder weiteren unspezifischen Symptomen wie Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Unterbauchschmerzen leiden. Da das vorliegende Anwendungsgebiet die symptomatische Behandlung der Endometriose umfasst, kommen auch Wirkstoffe infrage, die für die verschiedenen Symptome zugelassen sind und für die keine grundsätzliche Kontraindikation für die Anwendung bei Endometriose besteht (z.B. Schmerzen).

Aus der aggregierten Evidenz geht hervor, dass zur Behandlung von Patientinnen mit symptomatischer Endometriose hormonelle Behandlungen und/oder operative Entfernungen der Endometrioseherde durchgeführt werden. Des Weiteren werden bei anhaltenden Schmerzen Analgetika eingesetzt.

Auch wenn Analgetika zur Behandlung Endometriose-assoziiierter Schmerzen eingesetzt werden, stellen sie aus Sicht des G-BA keinen adäquaten Vergleich zu Relugolix / E2 / NETA dar, da davon ausgegangen wird, dass Patientinnen für die eine alleinige Therapie mit Analgetika patientenindividuell am besten geeignet ist, in der Regel nicht gleichermaßen für eine hormonelle Therapie in Frage kommen. Im Rahmen einer klinischen Studie sollte jedoch eine adäquate Schmerztherapie in beiden Studienarmen möglich sein. Als hormonelle Therapien kommen laut Leitlinienempfehlungen<sup>2,3</sup> Gestagene, kombinierte orale Kontrazeptiva und GnRH-Analoga in Betracht. Zur Behandlung der Endometriose sind nur das Gestagen Dienogest sowie die GnRH-Analoga Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Nafarelin zugelassen. Darüber hinaus ist das Gestagen Chlormadinonacetat (CMA) für die Behandlung der Dysmenorrhö zugelassen. CMA eignet sich jedoch nicht für die zulassungskonforme

---

<sup>2</sup> Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). Diagnostik und Therapie der Endometriose; S2k-Leitlinie, Langfassung, Version 4.0 [online]. AWMF-Registernummer: 015-045. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [www.awmf.org](http://www.awmf.org)

<sup>3</sup> European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Endometriosis [online]. Grimbergen (BEL): ESHRE; 2022. [www.eshre.eu](http://www.eshre.eu)

Behandlung, da es entsprechend den Angaben der Fachinformation zyklisch angewendet werden soll. Das wesentliche Prinzip der hormonellen Therapie ist jedoch die Induktion einer therapeutischen Amenorrhö, die durch eine kontinuierliche Anwendung erzielt werden soll.

In Leitlinien wird als hormonelle Therapie der Einsatz von Gestagenen vorrangig empfohlen. GnRH-Analoga können zwar auch Endometriose assoziierte Symptome reduzieren, kommen jedoch laut deutscher S2k-Leitlinie aufgrund des Nebenwirkungsprofils, v.a. klimakterische Beschwerden und Verringerung der Knochendichte, nur als hormonelle Zweitlinientherapie nach einer vorangegangenen Gestagentherapie in Betracht. Um die Nebenwirkungen zu verringern, wird eine Add-back Therapie mit geeigneter Östrogen-Gestagen-Kombination empfohlen. Bei einer Add-back-Therapie handelt es sich um eine Off-Label Anwendung. Nur bei Leuprorelin ist in der Fachinformation beschrieben, dass NETA als Add-Back-Therapie eingesetzt werden kann und somit die Therapiedauer von 6 auf bis zu 12 Monate erweitert werden kann. NETA ist jedoch als Monopräparat in Deutschland nicht im Handel.

Neben der hormonellen/medikamentösen Therapie kommen für die Behandlung Endometriose-bedingter Beschwerden operative Maßnahmen in Frage. Die Komplexität und Art der operativen Eingriffe variieren je nach Lage und Ausdehnung der Endometrioseherde. Meist erfolgt eine Resektion/Exzision der Endometrioseläsionen, bei superfiziellem peritonealem Befall können zudem ablativ Verfahren eingesetzt werden. Bei abgeschlossenem Kinderwunsch kann alternativ zu den organerhaltenden Verfahren bei Vorliegen einer Adenomyosis eine Hysterektomie durchgeführt werden. Bei der ovariellen Endometriose wird eine komplette Zystektomie der Endometriome empfohlen. Die Entscheidung für oder gegen eine chirurgische Intervention ist patientenindividuell unterschiedlich und u.a. von Vortherapie sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometriose abhängig. Bei rezidivierenden Beschwerden nach einem chirurgischen Eingriff wird in der Regel eine medikamentöse Therapie vor einer erneuten operativen Therapie empfohlen.

In der Gesamtschau wird zur symptomatischen Behandlung von Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Dienogest, GnRH-Analoga und operativer Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat festgelegt. Die Auswahl der patientenindividuell eingesetzten Behandlungsoption soll unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde erfolgen.

Da auf Grundlage der Evidenz keine Über- oder Unterlegenheit eines Wirkstoffs innerhalb der Wirkstoffklasse der GnRH-Analoga ableitbar war, gelten alle zugelassenen Wirkstoffe (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin) als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen für diese Wirkstoffklasse.

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von Fachgesellschaften und klinischen Experten dargelegt, dass operative Eingriffe im vorliegenden Anwendungsgebiet einen wesentlichen Stellenwert haben, auch wenn diese – insbesondere bei einer vorangegangenen operativen Entfernung der Endometrioseherde – nur mit Zurückhaltung durchgeführt werden sollten. Wenn das vorrangig eingesetzte Dienogest nicht vertragen wird oder zu einem unzureichenden Therapieerfolg führt, gäbe es laut den Stellungnehmern abgesehen von dem zu bewertenden Arzneimittel nur

eingeschränkt Therapiealternativen zu operativen Eingriffen, da GnRH-Analoga nur zeitlich begrenzt anwendbar seien.

Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern.

Dementsprechend wird für die gesamte Zielpopulation des Anwendungsgebiets d.h. für Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, der möglichen Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von Dienogest, GnRH-Analoga und operativer Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat festgelegt. Eine Aufteilung der Patientengruppen ist nicht mehr notwendig, da davon ausgegangen wird, dass im Rahmen der patientenindividuellen Therapie die Eignung der einzelnen Patientin für Dienogest geprüft wird.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat wie folgt bewertet:

Für Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden (zur symptomatischen Behandlung) ist der Zusatznutzen nicht belegt.

**Begründung:**

Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V legt der pharmazeutische Unternehmer eine Metaanalyse der beiden Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 mit identischem Studiendesign vor. Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde Studien, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit der freien Kombination von Relugolix und Estradiol (E2)/Norethisteronacetat (NETA) mit Placebo über 24 Wochen verglichen wurde.

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.

Die Teilnehmerinnen der beiden Studien (Studie SPIRIT 1 n = 638; SPIRIT 2 n = 623) erhielten entweder eine kontinuierliche Behandlung mit Relugolix + E2/NETA oder Placebo oder E2/NETA verzögert nach einer 12-wöchigen Behandlung mit Relugolix. Neben der Studienmedikation war jeweils als Begleitbehandlung im Studienverlauf eine Einnahme von definierten Analgetika (Stufe 1 und 2) als Notfallmedikation erlaubt.

Die Anwendung der kontinuierlichen Behandlung von Relugolix+E2/NETA erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation des fixen Arzneimittels. Da im Rahmen der Zulassung die Bioäquivalenz der Fixkombination und der freien Kombination nachgewiesen wurde, können die Ergebnisse der SPIRIT-Studien mit der freien Kombination für die Nutzenbewertung der Fixkombination herangezogen werden. Die verzögerte Gabe von E2/NETA entspricht hingegen nicht den Angaben der Zulassung, sodass diese Studienarme nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet sind.

Erhobene Endpunkte waren unter anderem die Reduktion der Dysmenorrhö oder nicht-menstrueller Beckenschmerzen ohne Anstieg des Analgetikaverbrauchs sowie weitere Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen.

In beiden Studien war weder der Einsatz der hormonellen Therapieoptionen Dienogest und/oder GnRH-Analoga noch eine operative Behandlung der Endometriose erlaubt. Die Studien SPIRIT 1 und 2 sind somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen für Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, nicht belegt, da keine geeigneten Daten gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für die Wirkstoffkombination Relugolix/ Estradiol (E2)/ Norethisteronacetat (NETA). Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet „Ryeqo wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, der möglichen Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von Dienogest, GnRH-Analoga und operativer Maßnahmen bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt eine Metaanalyse der beiden randomisierten, doppelblinden Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 vor, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit der freien Kombination von Relugolix und Estradiol (E2)/Norethisteronacetat (NETA) mit Placebo bei prämenopausalen Frauen mit mäßigen bis starken Schmerzen von Endometriose über 24 Wochen verglichen wurde.

In beiden Studien war weder der Einsatz der hormonellen Therapieoptionen Dienogest und/oder GnRH-Analoga noch eine operative Behandlung der Endometriose erlaubt. Die Studien SPIRIT 1 und 2 sind somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Relugolix/E2/NETA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der Zusatznutzen für Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, ist somit nicht belegt.



## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A23-117) zugrunde gelegt. Insgesamt ist jedoch die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patientinnen in der GKV-Zielpopulation aufgrund sowohl unterschätzender als auch überschätzender Faktoren unsicher. Zu den unterschätzenden Faktoren zählt, dass ggf. nicht alle Patientinnen berücksichtigt wurden, bei denen eine Therapie für die Endometriose verordnet wurde, und die Operationalisierung und Übertragbarkeit des Anteilswerts der vorbehandelten Patientinnen mit symptomatischer Endometriose fragwürdig ist. Zu den überschätzenden Faktoren zählt, dass es zu Doppelzählungen gekommen sein könnte.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ryeqo (Wirkstoff: Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Mai 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat muss durch in der Therapie mit Endometriose erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2024).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet können die Endometrioseherde in unterschiedlichen Organen und mit unterschiedlichen Infiltrationsgraden auftreten. Aufgrund der Komplexität und Art der operativen Eingriffe, welche durch die Lage und Ausdehnung der Endometrioseherde variieren, müssen die notwendigen operativen Maßnahmen im Rahmen einer patientenindividuellen Entscheidung getroffen werden. Dabei wird davon ausgegangen wird, dass ein Teil der operativen Maßnahmen ambulant und ein Teil stationär durchgeführt werden kann.

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Anwendungsdauer von Goserelin, Triptorelin und Nafarelin ist laut der jeweiligen Fachinformation auf 6 Monate begrenzt. Für Buserelin ist die Behandlungsdauer auf maximal 9 Monate beschränkt, in der Regel wird von einer Anwendung von 6 Monaten ausgegangen.

Die Anwendung von Leuprorelin beträgt laut Fachinformation höchstens 6 Monate und kann in Kombination mit 5 mg Norethisteronacetat täglich als Add-back-Therapie für 1 Jahr erweitert werden. Da Norethisteronacetat in Deutschland nicht als Monotherapie verfügbar ist, wird die Anwendung von Leuprorelin nur für 6 Monate dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Relugolix/ Estradiol/ Norethisteronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Dienogest</i>				
Dienogest	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	3 x täglich	182 - 274	1	182 - 274
Goserelin	1 x pro 28-Tage-Zyklus	6	1	6
Leuprorelin	1 x alle 28-Tage	6	1	6
	1 x alle 3 Monate	2	1	2
Nafarelin	2 x täglich	182	1	182
Triptorelin	1 x pro 28-Tage-Zyklus	6	1	6
<i>operative Maßnahmen</i>				
patientenindividuell unterschiedlich				

#### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Es wurden die in den Fachinformationen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Relugolix/ Estradiol/ Norethisteron- acetat	40 mg/ 1 mg/ 0,5 mg	40 mg/ 1 mg/ 0,5 mg	1 x 40 mg/ 1 mg/ 0,5 mg	365	365 x 40 mg/ 1 mg/ 0.5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Dienogest</i>					
Dienogest	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 x 2 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	0,15 mg	0,9 mg	6 x 0,15 mg	182 - 274	182 x 0,9 mg - 274 x 0,9 mg
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	1 x 3,6 mg	6	6 x 3,6 mg
Leuprorelin	3,75 mg	3,75 mg	1 x 3,75 mg	6	6 x 3,75 mg
	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	2	2 x 11,25 mg
Nafarelin	0,2 mg	0,4 mg	2 x 0,2 mg	182	364 x 0,2 mg
Triptorelin	3,75 mg	3,75 mg	1 x 3,75 mg	6	6 x 3,75 mg
<i>operative Maßnahmen</i>					
patientenindividuell unterschiedlich					

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Relugolix/ Estradiol/ Norethisteronacetat 40 mg/ 1 mg/0,5 mg	84 FTA	283,09 €	2,00 €	15,05 €	266,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dienogest					
Dienogest 2 mg <sup>4</sup>	84 FTA	44,46 €	2,00 €	2,62 €	39,84 €
GnRH-Analoga					
Buserelin 0,15 mg	2 NAS	187,40 €	2,00 €	9,75 €	175,65 €
Goserelin 3,6 mg	3 IMP	632,16 €	2,00 €	34,37 €	595,79 €
Leuprorelin 3,75 mg	3 RET/SUS	501,87 €	2,00 €	27,16 €	472,71 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,78 €	2,00 €	86,93 €	641,85 €
Nafarelin 2 mg	1 NAS	200,44 €	2,00 €	12,14 €	186,30 €
Triptorelin 3,75 mg	1 PII	224,71 €	2,00 €	27,01 €	195,70 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IMP = Implantat; NAS = Nasenspray; PII = Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; RET= Retard-Tablette; SUS = Suspension					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024

### Kosten der operativen Maßnahmen:

Es wird darauf hingewiesen, dass im ambulanten Bereich abweichende Abrechnungsbedingungen und Entgelte zu berücksichtigen wären.

Berechnungsjahr	DRG	Mittlere Verweildauer [d]	DRG-Bewertungsrelation Hauptabteilung	Bundebasisfallwert	Pflegelerlösbewertungsrelation	Pflegeentgeltwert	Fallpauschalen-erlös	Pflege-erlös	Summe Fallpauschalen-erlös und Pflegeerlös
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
<i>Operative Maßnahmen</i>									
2024	diverse	–	–	4210,59 €	–	–	–	–	nicht bezifferbar

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft

<sup>4</sup> Festbetrag

Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

#### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden; zur symptomatischen Behandlung

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 23. November 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. November 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Februar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Mai 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.



## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. April 2024 29. April 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken