

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Relugolix (D-873)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 20. Februar 2023

von 10:00 Uhr bis 10:41 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Accord Healthcare GmbH:**

Herr Komischke  
Herr Dr. Apfel  
Herr Dr. Rakov  
Frau Dr. Koop

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU):**

Herr Prof. Dr. Grimm

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Denker  
Frau Dr. Fanter

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Astellas Pharma GmbH:**

Frau Dr. Naqvi  
Herr Renninger

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau Dr. Burkhardt  
Frau Beinhauer

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Schaftner  
Frau Dr. Gerstner

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Ipsen Pharma GmbH:**

Frau Weikl  
Frau Stiefel

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Dieser Montag ist wieder Anhörungstag. Ich begrüße Sie herzlich zur Anhörung zu Relugolix zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonsensitiven Prostatakarzinoms.

Basis der Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiGs vom 12. Januar dieses Jahres. Stellungnahmen haben wir zum einen vom pharmazeutischen Hersteller, Accord Healthcare, und zum anderen von weiteren pharmazeutischen Unternehmern – Astellas Pharma, Bayer Vital, Ipsen, MSD Sharp & Dohme und Takeda –, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von der Deutschen Gesellschaft für Urologie, dem niedergelassenen Urologen Dr. Götz Geiges sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller erhalten.

Ich muss zunächst wieder die lästige Pflicht der Anwesenheitskontrolle erfüllen, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Accord Healthcare sind Herr Komischke, Herr Dr. Apfel, Herr Dr. Rakov und Frau Dr. Koop, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und für die DGU Herr Professor Dr. Grimm anwesend. Ich begrüße Herrn Denker und Frau Dr. Fanter für Takeda, Frau Dr. Naqvi und Herrn Renninger für Astellas, Frau Dr. Burkhardt für Bayer, Frau Schaftner und Frau Dr. Gerstner für MSD, Frau Weigl und Frau Stiefel für Ipsen und Herrn Bussilliat für den vfa. Bei Frau Beinhauer für Bayer mache ich ein Fragezeichen. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Nein.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zunächst einmal zur Dossierbewertung und zum Wirkstoff einzuführen. Danach würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für Accord?

**Herr Komischke (Accord Healthcare):** Schönen guten Morgen zusammen! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte, Herr Professor Hecken, und für die Gelegenheit, in dieser Anhörung zu Relugolix unsere Sichtweise vor dem Gremium darzulegen und auf Fragen und Antworten einzugehen.

Ich würde kurz damit beginnen wollen, das Team vorzustellen. Frau Doktor Anja Koop von Accord ist leider krank und musste sich aus dem Hotel dazuwählen. Ich hoffe, sie hält die eine Stunde durch, und bitte um ein bisschen Nachsicht, falls es da zu kurzen Verzögerungen kommen sollte. Frau Dr. Koop wird sich hauptsächlich rund um das Thema Dossier äußern. Des Weiteren würde ich gerne Herrn Dr. Slava Rakov, der als Mediziner insbesondere Fragen zum Studiendesign entgegennehmen wird, und Herrn Dr. Rainer Apfel, der sich hauptsächlich mit den Themen rund um den Versorgungskontext beschäftigen wird, vorstellen. – Das ist das Team für Accord Healthcare.

Es ist das erste Nutzenbewertungsverfahren für uns. Wir sind ein Unternehmen, das auf Onkologika fokussiert ist. Wir haben dort unseren geschäftlichen Schwerpunkt, stellen viele Generika und Biosimilars in diesem Bereich her. Das ist somit unser erstes Nutzenbewertungsverfahren und unsere erste mündliche Anhörung. Darauf und auf den Austausch heute freuen wir uns sehr.

Ebenso zum ersten Mal haben wir mit Relugolix einen Wirkstoff zur Behandlung des hormonsensitiven fortgeschrittenen Prostatakarzinoms; das ist Gegenstand der frühen Nutzenbewertung. Bei Relugolix handelt es sich um einen neuen, innovativen GnRH-Rezeptor-Antagonist, der bei der ADT eingesetzt wird. Die ADT gilt seit Langem als Standardtherapie für das fortgeschrittene hormonsensitive Prostatakarzinom. Relugolix stellt dabei eine schnelle und effiziente Variante dar, die das Testosteron schnell und effizient senkt und damit das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen oder ganz verhindern kann.

Relugolix hat darüber hinaus drei wesentliche Vorteile. Der erste wesentliche Vorteil ist die flexible orale Gabe, die einen schnellen Wiederanstieg des Testosterons nach Absetzen der Medikation ermöglicht. Das ist mit den bisherigen Wirkstoffen so nicht möglich, da es sich dabei um Depotformulierungen handelt. Eine zusätzliche Medikamentengabe ist somit bei Relugolix nicht vonnöten.

Der zweite Vorteil ist die Vermeidung eines Testosteronanstiegs zu Therapiebeginn. Dieser muss im Rahmen von Relugolix nicht medikamentös begleitet werden, was einen weiteren deutlichen Vorteil darstellt.

Der dritte große Vorteil ist die Verminderung von kardiovaskulären Ereignissen. Bei den kardiovaskulären Ereignissen sind ja insbesondere Männer mit Prostatakarzinom betroffen, die diesen Zusatzerkrankungen in deutlich höherem Maße als gesunde Altersgenossen ausgesetzt sind. Bei dem Wirkstoff Relugolix kann die Zahl der kardiovaskulären Ereignisse also deutlich verringert werden, die bei Patienten mit entsprechenden Vorerkrankungen oder auch bei Diabetes besonders problematisch sein kann. Das ist eine Verbesserung in der Therapie, die einfach von entscheidender Bedeutung ist.

Ich würde gern wie folgt zusammenfassen: Aufgrund der genannten Vorteile ist durch Relugolix eine wichtige Therapieoption zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonsensitiven Prostatakarzinoms gegeben.

Hier auch noch kurz auf die Nutzenbewertung des IQWiGs eingehend: Wir konnten sowohl im Dossier als auch in den nachgereichten Daten deutlich zeigen, dass wir eine Verringerung der kardiovaskulären Ereignisse um 80 Prozent erzielen. Die Zahl der MACE war im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, Leuprorelin in diesem Fall, also um 80 Prozent reduziert.

Zusammenfassend bleibt noch zu sagen, dass die nachgereichten Analysen konsistente Ergebnisse bezüglich MACE gezeigt haben, so wie sie auch im Dossier dargestellt wurden. Diese Effekte sind bedeutend und auch klinisch relevant. Der Vorteil von Relugolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse ist somit ein Vorteil bei schwerwiegenden Symptomen des Prostatakarzinoms. Das Ganze rechtfertigt in der Summe daher einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Mit diesen kurzen einleitenden Worten möchte ich erst mal abschließen. Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Komischke. – Meine erste Frage geht an Herrn Wörmann und an Herrn Grimm. Sie weisen in Ihrer schriftlichen Stellungnahme ja darauf hin, dass die kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Toxizität bei Prostatakarzinompatienten eine sehr hohe Relevanz habe. In den Studiendaten zeigt sich für die schweren kardialen Komplikationen diesbezüglich ja ein Vorteil für den hier zur Bewertung stehenden Wirkstoff. Deshalb diese Frage: Sehen Sie trotz der Kritik des IQWiG an diesem Endpunkt, der ja doch sehr stark infrage gestellt wird, dennoch einen Vorteil von Relugolix? Herr Komischke hatte ja gerade eben noch auf die kardiovaskulären Vorteile hingewiesen. Wie können wir, wie müssen wir das einordnen? Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht kann ich anfangen. Erst mal ist das ganz grundsätzlich in der Tat ein Problem, und wir alle weisen darauf hin, dass unter einer Androgendeprivation die Rate kardiovaskulärer Komplikationen gerade bei den älteren Patienten ansteigt. Insofern ist das für uns ein ganz kritischer Punkt. Da müssen wir vorsichtig sagen: Das geht nicht alleine auf diese Arzneimittel zurück. Die ganze Testosteronsuppression führt zu Gewichtszunahme, führt zu einem metabolischen Syndrom. Das heißt, wir haben hier ein relativ komplexes Bild, was dazu führt, dass bei diesen älteren Männern die Rate kardiovaskulärer Komplikationen erhöht ist. Wenn wir alle Daten, die uns vorliegen, überschauen, sehen wir, dass die Rate immerhin bei 10 Prozent liegt. Das ist schon nicht banal.

Dazu kommt – das ist eine Sache, die Sie hier auch mit begleitet haben –, dass zum Beispiel Abirateron auch die Rate arterieller Hypertonien erhöht. Ich glaube, damals war sie 5 Prozent höher als im Vergleichsarm. Das ist nicht banal. Bei Enzalutamid gibt es eine etwas erhöhte Fallrate bei Patienten, bei denen die Sorge ist, dass zerebrovaskuläre Komplikationen vorliegen. Das heißt: Das ist jetzt in der Studie nicht direkt analysiert worden, aber kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Faktoren sind ein riesiges Thema in dieser Gruppe von Patienten.

Wir sagen natürlich – das haben wir auch in der Stellungnahme gesagt –: Ärztlicherseits müssen wir noch weiter vorne anfangen. Wir müssen gucken: Wer ist überhaupt für so etwas geeignet, und wer ist nicht geeignet? Das heißt: Wenn wir sie schon behandeln, dann zählen die Zahlen, die wir jetzt aus HERO kennen; auf der anderen Seite kann es auch Patienten geben, bei denen man von vornherein entscheidet, dass es vielleicht gar nicht klug ist, diese Medikamente einzusetzen. – Das war die Einführung dazu. Für uns ist das also ein großes Thema; insofern ist das relevant.

Das Thema der letzten Jahre ist allerdings etwas anderes gewesen. Das Thema der letzten Jahre ist nicht eine Einzelsubstanzbewertung gewesen, sondern das Thema war, ob die Substanzklasse der Antagonisten im Vergleich zu den Agonisten nicht grundsätzlich zu einer etwas verbesserten, also niedrigeren Rate zerebrovaskulärer Komplikationen führt. Das wären zum Beispiel Substanzen wie Degarelix. Da haben wir vorsichtig gesagt: Man hätte natürlich auch gegenüber diesen vergleichen können.

Das, was hier gesehen wird, sehen auch wir. Rein studienmäßig ist bei uns die Diskussion aber ziemlich heftig gewesen. Wir hätten uns natürlich gewünscht, dass der primäre Endpunkt genau das gewesen wäre. Der primäre Endpunkt ist hier aber ein Surrogatparameter gewesen, nämlich ein Laborparameter, die Testosteronsuppression. Sozusagen als Nebeneffekt erschien uns, dass auch die Rate zerebrovaskulärer oder kardialer Komplikationen niedriger war. Insofern sehen wir das rein formal und sehen das auch als einen Gewinn an. Aber es gibt eben ein paar Fragen, was die Methodik angeht.

Ich möchte vorsichtig noch sagen – vielleicht darf ich das gleich zitieren –: Es gibt schon auch eine große Sympathie für diese Art von Medikamenten, weil sie oral zu geben sind, während das intramuskuläre Präparat durchaus auch mit lokalen Nebenwirkungen assoziiert ist. Das heißt, auf der Verbraucherseite gibt es eine Sympathie für orale Therapien.

Das ist unsere vorsichtige Stellungnahme: Wir sehen die Reduktion; wir halten sie für relevant. Es könnte sich um einen Klasseneffekt handeln. Und die Frage der Methodik ist offen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Grimm, Ergänzungen?

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ja. Die grundsätzliche Frage ist eben: Verursachen die Antagonisten weniger kardiale Nebenwirkungen, als das die Agonisten tun, auch wenn das ein Problem ist, das jede ADT sozusagen innehat. Da ist mein Problem so ein bisschen: Mir erschließt sich die biologische Rationale nicht, warum das so sein sollte. Zu den statistischen Problemen kann das IQWiG vielleicht besser Stellung nehmen. Auch die EMA hat diese Problematik ja im EPAR thematisiert.

Es gibt eine randomisierte Studie für Degarelix, also einen anderen GnRH-Antagonisten, gegen einen Agonisten. Diese Studie hat den Vorteil eben nicht gezeigt. Die Studie wurde nach 545 statt 900 Patienten vorzeitig abgebrochen. Dort war der primäre Endpunkt eben die Zeit bis zum ersten kardialen Ereignis, und da war die Rate bei den Antagonisten sogar etwas höher als bei den Agonisten.

Ich sage mal, ich bin nicht hundertprozentig davon überzeugt, dass es diesen Vorteil bezüglich der kardiovaskulären Risiken gibt, insbesondere weil sich mir die biologische Rationale nicht erschließt; aber das ist in der Studie so berichtet worden. Von daher haben wir ja auch am

Ende unserer Stellungnahme geschrieben, dass Relugolix eine Option sein könnte, spezifisch für solche Patienten, die kardiovaskuläre Risikofaktoren mitbringen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Grimm. – Dann schaue ich in die Runde. Fragen? – Herr Vervölgyi, IQWiG, bitte schön.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielleicht bleiben wir direkt bei dem Thema, nämlich den methodischen Problemen. Ich kann Herrn Wörmann nur recht geben: Man muss sich fragen, warum man, wenn der Anspruch ist, die Zahl kardiovaskulärer Ereignisse zu reduzieren, diese Studie nicht darauf ausgelegt hat, genau das zu zeigen, und warum man nicht auch dementsprechend damit umgegangen ist und ähnlich wie zum Beispiel in kardiovaskulären Endpunktstudien im Diabetesbereich die Endpunkte dementsprechend erhoben hat, die Ereignisse adjudiziert hat etc. Das ist in der Studie ja nicht passiert. Das heißt, wir haben hier eigentlich eine übliche UE-Erhebung mit all ihren Unsicherheiten. Damit muss man dann auch in der Interpretation der Ergebnisse umgehen.

Insbesondere ist es hier auch so, dass die Ereignisse sehr selten sind. Der Effekt, den man jetzt auch anhand der nachgereichten Daten erst mal sieht, ist also zwar da, aber schon relativ knapp. Wir haben sieben vs. drei Ereignisse. Ein Ereignis mehr oder weniger kann da schon den Ausschlag geben.

Deswegen hätte ich da eine Frage an den Hersteller. Wir haben uns auch die Daten angeschaut, die Sie nachgereicht haben. Sie erschienen uns teilweise nicht ganz plausibel. Sie hatten jetzt Daten einerseits zu dem Verbatim, also dem genauen Wortlaut, den der Prüfarzt eingetragen hat, und andererseits dem MedDRA-Code, der dann eingegangen ist, nachgereicht. An einer Stelle geht es um die transiente ischämische Attacke, also ein zerebrovaskuläres Ereignis, das Sie mit CTCAE-Grad 3 angegeben haben. Laut CTCAE gibt es aber gar keinen Grad 3 bei der transienten ischämischen Attacke; das ist da also einfach gar nicht vorgesehen. Deswegen passt das bei uns nicht zusammen. Und wenn dann dieses Ereignis, das auch noch auf der Leuprorelin-Seite ist, gegebenenfalls wegfällt, muss man sich schon fragen: Bleibt der Effekt, den man sieht – wie gesagt: es gibt nur sehr wenige Ereignisse – überhaupt bestehen? Vielleicht können Sie erläutern, wie es bei diesem einen Ereignis zu dieser Einschätzung kam.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wer vom pharmazeutischen Unternehmer möchte das beantworten?

**Herr Dr. Rakov (Accord Healthcare):** Wie ich sehe, gibt es in dieser Konversation drei Fragen. Zuerst: Warum wurde diese Studie anders geplant und nicht als eine MACE-Studie designt? Die Antwort ist, dass wir natürlich eine Pivotal Study geplant haben, um generell die Effektivität und auch die Sicherheit der Behandlung zu überprüfen. MACE wurden im Voraus im Protokoll erwähnt und definiert. MACE wurden auch im Statistical Analysis Plan definiert und auch von der FDA überprüft, bevor wir den Data Lock gemacht haben. Daher wurden die MACE-Punkte prädefiniert, allerdings nicht als primäre Resultate, nicht als primäre Endpoints in dieser Studie. Das ist wiederum dadurch zu erklären, dass das eine Entwicklungsstudie ist. Und zuerst wollten wir die Effektivität und auch generell die Sicherheit der Behandlung mit Relugolix im Vergleich zur Standardtherapie Leuprorelin nachweisen.

Was die Adjudizierung von MACE-Events anbelangt: Der Grund liegt im Studiendesign. Diese Studie wurde nicht als eine Sicherheitsstudie oder MACE-Studie geplant. Deswegen haben wir keine Adjudizierung angewandt. Aber wir haben gewisse Strukturen und Prozesse in der Studie vorgesehen, um die Erhebung von MACE auf strukturierte Art und Weise durchzuführen. Dazu gehörten auch die Guidelines oder die Empfehlungen von „Cardiovascular and Stroke Endpoints Definitions“. Es gab ein Gremium mit internationalen Experten, und diese Experten haben auf Initiative der FDA Empfehlungen in Bezug auf die Datenerhebung in kardiovaskulären Studien veröffentlicht. Diese Publikation wurde 2017 veröffentlicht. Wir sind diesen Empfehlungen gefolgt.

Zum anderen: Alle Events wurden in der Studie auch von Studienmonitoren überprüft und verifiziert, die auch kompletten Zugang zu Originalquellen, zu den klinischen Daten, hatten und jedes einzelne Event verifizieren konnten. Wenn es da irgendwelche Unklarheiten gab oder wenn die Daten vermisst wurden, konnten sie das an der Stelle klären. Daher haben wir im Grunde genommen zu jedem MACE, das in der Studie rapportiert wurde, auch Narratives. Wir sehen auch, dass dieses Vorgehen zumindest zum Teil fehlende Adjudizierung kompensiert hat, und wir sehen, dass die Daten sehr valide erhoben wurden. Dadurch konnten wir zeigen, dass in unserer Studie Relugolix im Vergleich zum Komparator Leuprorelin einen beträchtlichen Zusatznutzen hat. Es ist richtig, dass wir keine sehr große Zahl von Adverse Events, die als MACE bezeichnet wurden, beobachtet haben, aber insgesamt haben wir in der totalen Population 44 Events beobachtet, und in der Population B, die im Fokus des Dossiers steht, haben wir 16 Events beobachtet. Auch im EPAR-Statement gibt es eine Ausführung in Bezug auf die Zahl der Adverse Events, wo gesagt wird, dass die Größe des Unterschieds ausreichend ist, um die Daten als zuverlässig zu betrachten, und ein Zufall in der Datenerhebung auszuschließen ist. Daher sehen wir es so, dass das kein Hindernis sein sollte. Das gilt insbesondere, wenn wir verschiedene Sensitivitätsanalysen betrachten, die weiterhin einen signifikanten Vorteil von Relugolix im Vergleich zum Komparator nachweisen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Rakov. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Zunächst würde ich mal festhalten, dass diese Verifizierung anhand der Studienmonitore, die Sie vorgenommen haben, mit einer Adjudizierung natürlich nicht gleichzusetzen ist. Denn allenfalls können dadurch ja Implausibilitäten in den Daten erfasst werden; aber die Überprüfung der klinischen Einschätzung erfolgt ja nicht durch Studienmonitore, sondern das wird ja in der Regel anders gemacht.

Das Zweite: Auf die spezifische Frage, die ich eben zu dieser Implausibilität, die ich aufgezeigt hatte, gestellt hatte, haben Sie tatsächlich nicht geantwortet. Das müssten Sie mir also noch erläutern. In der Tat: Der Effekt ist statistisch gesehen da. Der p-Wert ist aber bei 0,024, und das bei sehr geringen Ereigniszahlen. Das heißt, jedes einzelne Ereignis, das dazukommt oder wegfällt, ändert den p-Wert massiv. Und es kann tatsächlich auch sein, dass der Effekt dann nicht mehr signifikant ist. Deswegen ist es echt wichtig, für jedes Ereignis Sicherheit zu haben, dass es wirklich plausibel ist und dass das stimmt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Noch mal Herr Rakov oder sonst jemand vom PU?

**Herr Dr. Rakov (Accord Healthcare):** Herr Vervölgyi, vielen Dank für diese Nachfrage. Ja, Sie haben vollkommen recht: Natürlich kann man die Adjudizierung in so einer Studie nicht komplett ersetzen, und wir sehen das auch ein. Was diesen einzelnen Fall anbelangt: Wir können das retrospektiv natürlich nicht ändern. Es ist, wie es ist. Wir müssen die Daten so darstellen, wie sie in der Studie erhoben wurden.

Das ist vielleicht ein Beispiel dafür, dass eine Adjudizierung mehr zur Qualität der Daten beitragen würde, wobei ich auch auf die Sensitivitätsanalysen zurückkommen und sagen möchte, dass wir bei jedem Datenschnitt sehen, dass der MACE-Effekt bleibt. Natürlich kann jeder einzelne Fall dazu beitragen. Aber bei jedem Datenschnitt verlieren wir gewisse Fälle in beiden Gruppen; trotzdem sehen wir einen signifikanten Effekt. Das gibt uns auch Zuversicht, dass die Daten doch valide erhoben wurden und auch einen beträchtlichen Zusatznutzen für Relugolix zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Danke. Das lasse ich jetzt mal so stehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. Ich dachte, Sie hätten noch einen dritten Anlauf starten wollen. – Weitere Fragen bitte. – Herr Sievers, GKV-SV, bitte.

**Herr Sievers:** Wir haben eine Frage zu den gewählten Dosierungen in der Studie HERO. Hier gab es zwei Dosierungen: Einmal wurden in den Ländern Japan, Taiwan und China 11,25 mg für die Drei-Monats-Applikation gewählt, und im restlichen Teil der Welt wurden 22,5 mg gewählt. Wir wollten eine Frage zu den Dosierungen an den PU stellen, nämlich weshalb hier diese unterschiedlichen Dosierungen gewählt wurden. Und an die Kliniker: Es sind in Deutschland ja beide Dosierungen zugelassen. Wonach wird in der Praxis entschieden, welche Dosierung für den Patienten gewählt wird? Gibt es da Unterschiede in Wirksamkeit und Verträglichkeit, und gibt es hier einen Therapiestandard bezüglich der Dosierung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann beginnen wir mit Herrn Rakov für den pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Dr. Rakov (Accord Healthcare):** Die Dosierung in der Studie wurde basierend auf der Zulassung von Leuprorelin in verschiedenen Ländern ausgewählt. In den asiatischen Ländern, wo die Studie auch durchgeführt wurde – das sind Japan, Südkorea und Taiwan – ist Leuprorelin nur in einer Dosierung zugelassen, und zwar in dieser niedrigen Dosierung, 11,25 mg. In den europäischen Ländern inklusive Deutschland gibt es, so wie Sie es auch erwähnt haben, weitere Dosierungen, die für die Behandlung des hormonsensitiven Prostatakarzinoms zugelassen sind. Und in den USA, wo die Studie auch in vielen Zentren durchgeführt wurde, wurde nur die hohe Dosierung von Leuprorelin von 22,5 mg zugelassen. Daher: Wir wollten die Studie so weit, wie es geht, einheitlich gestalten, und wir haben die Dosierung ausgesucht, die in beiden großen Regionen – Europa und USA – und anderen Ländern angewandt wird. Nur in asiatischen Ländern wurden wir durch die Zulassung von Leuprorelin gebunden, die sich nur auf die niedrigere Dosierung bezieht. Das war der Grund für die Dosierung von Leuprorelin in der HERO Study.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt an die Kliniker: Gibt es irgendeinen Algorithmus oder irgendeine Präferenz, oder wonach richtet sich die Dosierung?

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich denke, dass bei uns nur die 22,5 mg angewendet werden. Ganz sicher bin ich mir nicht; das müsste man mal einen der Hersteller fragen. Takeda zum Beispiel kann sicher die Frage beantworten, was üblich ist. Aber ich glaube gar nicht, dass wir hier andere Depots liegen haben.

**Herr Denker (Takeda):** Danke, Herr Professor Grimm, für den Hinweis. Ich habe das Zögern gerade gespürt. Das liegt daran, dass natürlich 90 Prozent dieser Substanzklassen im niedergelassenen Bereich verordnet werden. Wenn man die offiziellen Daten, die jedem Pharmaunternehmen und auch den Behörden zur Verfügung stehen, kennt, dann muss man sagen, dass in Deutschland und in Europa beide Dosierungen zugelassen sind und dass in Europa die niedrige Dosierung eindeutig den Markt beherrscht. Für den deutschen Markt ist es so, dass, wenn Sie die Zwölf-Monate-Verordnungswerte nehmen, dann auf das Leuprorelin in der Dosis 11,25 mg, das heißt exakt in der Dosis, die auch in den asiatischen Ländern vorhanden war, über das gesamte Jahr ein Marktanteil von 45 Prozent unter allen Prostatakarzinom-Patienten, die behandelt werden, entfällt. Das Prüfpräparat – das war in diesem Fall Eligard, 22,5 mg in einer Leuprorelin-Atrigel-Matrix – hat, anders als die 11,25-mg-Dosis, einen Marktanteil von 7,62 Prozent im Zwölf-Monats-Wert, gemessen im Dezember 2022. Das heißt also, in Deutschland ist, wenn man die Ratio 11,25 mg vs. 22,5 mg nimmt, das Verhältnis ungefähr 45 zu 8 Prozent.

In Europa insgesamt – ich sage jetzt mal, da kann ich über die Zahlen und Daten jetzt nicht so verfügen; das würde jetzt auch zu weit führen – liegt die Marktführerschaft bei den 11,25 mg, und zwar aus zwei Gründen. Erstens: Warum mehr Dosis, wenn nicht nötig? Das Zweite ist die frühere Zulassung dieser Dosen in Europa im Vergleich zu dem in dieser Studie gewählten Vergleichspräparat. – Das war's dazu. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Denker, für diese Hilfestellung. – Dann hätten wir das, Herr Sievers, oder?



**Herr Sievers:** Genau. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen? – Herr Vervölgyi noch mal.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich hätte noch eine Frage zum Zuschnitt der Teilpopulation. Es war ja so, dass wir zwei verschiedene Gruppen von Patienten in der Teilpopulation der Studie haben – es waren insgesamt ja drei Gruppen –: einmal die Patienten, die eine Erstlinienbehandlung bekommen, und einmal diejenigen nach Rezidiv. Bei denen mit der Erstlinienbehandlung ging aus den Einschlusskriterien hervor, dass sie weder für eine Strahlentherapie noch für eine Operation infrage kommen. Für die Patienten nach Rezidiv geht aus den Einschlusskriterien erst mal nur hervor, dass sie nicht mehr für eine operative Therapie infrage kommen. Deswegen war für uns noch immer unsicher, ob die Patienten tatsächlich nicht noch für eine für eine Salvage-Strahlentherapie infrage kommen. In der Studie war es ja auch so, dass zwei Monate nach Beginn auch Strahlentherapien erlaubt waren. Und da haben wir gesehen, dass ein gewisser Anteil auch noch primäre bzw. Salvage-Strahlentherapien bekommen hat. Wir hatten das auch in der Dossierbewertung beschrieben und auch beschrieben, welche Angaben eigentlich nötig gewesen wären, um das besser einschätzen zu können. Darauf sind Sie – das geht jetzt an den PU – gar nicht eingegangen. Deswegen meine Frage an Sie: Woran würden Sie es festmachen, dass diese Patienten nicht mehr für eine Strahlentherapie infrage kommen? Anhand welcher Daten haben Sie das festgemacht? Sie haben das im Dossier ja nicht wirklich begründet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wer möchte? Herr Rakov, Sie bewegen sich. Wer sich bewegt, ist dran.

**Herr Dr. Rakov (Accord Healthcare):** Ja, ich bewege mich, und ich habe auch ein Signal in den Chat geschickt, dass ich diese Frage vielleicht zumindest zum Teil beantworten könnte. Und zwar wurden die Einschlusskriterien so definiert, wie es jetzt gerade erwähnt wurde: Wir haben drei Patientenpopulationen in die Studie eingeschlossen. Bei der Patientenpopulation, für die die kurative Therapie nicht als erfolgsversprechend angesehen wurde, hat man Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin eingesetzt. Das wurde den Investigators überlassen, den Ärzten, die Patienten in die Studie eingeschlossen haben; das war eine klinische Entscheidung. Wir haben die Angaben, warum diese Patienten eingeschlossen wurden, in der Studie nicht gesammelt. Das war den Klinikern überlassen, und das ist auch das, was in der klinischen Praxis – davon gehe ich aus – alltäglich passiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rakov. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich wollte kurz ergänzen – das darf Herr Grimm aber auch –: Auch die Salvage-Strahlentherapie hat unter bestimmten Bedingungen eine zusätzliche Androgendeprivation als Standardtherapie. Ich glaube, in der Leitlinie, deren Erstellung Herr Grimm mit koordiniert hat, war die Grenze bei einem PSA-Wert von 0,7. Es gibt also relativ viele, die auch mit einer Salvage-Strahlentherapie eine Androgendeprivation bekommen. Ich sage das nur, um deutlich zu machen: Es ist nicht so ein Schwarz-Weiß-Phänomen, auch wenn jemand für die Salvage-Strahlentherapie geeignet wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Grimm, Ergänzungen.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Dem ist nichts hinzuzufügen. Es gibt bestimmte Konstellationen, wo auch bei einer Salvage-Strahlenbehandlung die ADT dazukommt. Die Evidenz mehrt sich, dass das auch sinnvoll sein kann.

Vielleicht an dieser Stelle dann noch ein Kommentar. Herr Wörmann ist ja am Anfang auch darauf eingegangen, dass wir hier, anders als bei diesen Depotinjektionen, eine orale Therapie haben. Tatsächlich wird bei uns, warum auch immer, das Eligard von unserer Apotheke eingekauft, das dann in der Dosierung 22,5 mg verabreicht wird. Oder wir verwenden eben das Degarelix in anderen GnRH-Antagonisten. Da gibt es an den Injektionsstellen schon immer

wieder Probleme. Bei manchen Patienten muss man die Therapie dann sogar abbrechen oder auf ein anderes Präparat umstellen, weil diejenigen lokal dann doch deutliche Schwellungen und auch Knotenbildung in der Haut haben, sodass man das abbrechen muss. Das ist ein Vorteil, auf den wir ja auch in unserer Stellungnahme hingewiesen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Grimm. – Herr Vervölgyi, war Ihre Frage beantwortet?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich würde jetzt mal festhalten, dass es diese Information nicht gibt und bei uns diese Unsicherheit verbleibt. – Vielleicht an Herrn Wörmann und Herrn Grimm: Es ging nicht darum, dass die Patienten dann keine ADT mehr bekommen sollten, sondern darum, dass sie dann in einer anderen Fragestellung mit einer anderen zweckmäßigen Vergleichstherapie landen, in einer Situation, in der die Salvage-Strahlentherapie zusätzlich zur ADT gegeben werden sollte. Daher rührte meine Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Weitere Fragen? – Herr Bartmann, KBV.

**Herr Dr. Bartmann:** Ich wollte zu den supportiven Endpunkten bei den Klinikern noch mal nachfragen, welche klinische Bedeutung die Veränderung der Testosteronkonzentration und die PSA-Ansprechrage in der klinischen Praxis haben könnten, also wie der Stellenwert ist. Das noch mal zur Erläuterung. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Bartmann. – Herr Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Wir machen ja eine Androgendeprivationstherapie, das heißt, wir wollen, dass das Testosteron auf dem Kastrationsniveau, im Grunde genommen so tief wie möglich ist, zumindest bei 250 ng/dl. Es ist insofern für uns ein wichtiger Surrogatparameter einer effektiven Therapie.

Das Gleiche gilt letztlich für den PSA-Abfall. Der PSA-Abfall sagt uns zunächst mal, dass wir den Tumor kontrollieren. Bei der einfachen ADT machen wir bei den weiteren Kontrollen praktisch nur PSA-Kontrollen, weil wir immer davon ausgehen, dass, wenn der PSA auf einem niedrigen Niveau bleibt, auch kein Progress der Tumorerkrankung vorliegt. Dass der PSA wieder ansteigt, ist dann letztlich ein Indikator für uns, dass die Erkrankung fortschreitet. Das geht dann meistens Veränderungen in der Bildgebung – sprich: dem Fortschreiten von Metastasen – oder einem lokalen Tumorprogress voraus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Grimm. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ein Diskussionspunkt war in der Vorentscheidung auch: Ob man sich für eine orale oder eine Injektionstherapie entscheidet, hat auch mit der Compliance zu tun. Compliance, also ob jemand seine Tabletten auch wirklich nimmt, kann mithilfe des Testosteronspiegels kontrolliert werden. Das ist hier jetzt nicht kriegsentscheidend; aber die orale Therapie ist schon ein Punkt, der in der Versorgung einen Einfluss hat, nicht nur insofern, als der Patient das möchte, sondern auch im Hinblick darauf, wie der verordnende, meistens niedergelassene Arzt den Patienten bezüglich der Therapieadhärenz einschätzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Bartmann, Frage beantwortet?

**Herr Dr. Bartmann:** Ja. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Grimm noch mal.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Vielleicht noch eine kleine Ergänzung dazu. Wenn wir bei dem Patienten einen PSA-Anstieg sehen und davon ausgehen, dass er jetzt resistent gegen diese Therapie wird, ist der erste Schritt im Grunde genommen, dass man das Testosteron noch mal kontrolliert, um nachzuschauen, ob die Unterdrückung des Testosterons tatsächlich effektiv funktioniert. So ist also das Verhältnis zwischen PSA und Testosteron.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, wenn es gewünscht ist, noch mal zusammenzufassen. Herr Komischke, machen Sie das wieder?

**Herr Komischke (Accord Healthcare):** Sehr geehrte Damen und Herren, in dieser Anhörung haben wir über MACE und die adäquate Vergleichstherapie gesprochen, und die Einteilung der Teilpopulation ist zum Diskussionspunkt geworden. Ich würde hier einfach nur noch mal gerne zusammenfassen wollen, dass wir mit Relugolix eine wichtige neue Behandlungsalternative der ADT zur Verfügung stellen, die durch die orale Darreichung eine flexiblere Therapie ermöglicht, und dass Relugolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auch in allen durchgeführten Analysen konsistent einen signifikanten Vorteil bei der Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen gezeigt hat. Daher sehen wir bei Accord einen beträchtlichen Zusatznutzen als gegeben an. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank! Herzlichen Dank an die beiden Kliniker, die uns Fragen beantwortet haben! Herzlichen Dank an den pharmazeutischen Unternehmer und selbstverständlich auch an die Fragesteller! Wir werden das, was heute hier besprochen worden ist, zu diskutieren haben. Ich bedanke mich bei Ihnen und wünsche Ihnen einen schönen Resttag, sofern Sie nicht noch an den weiteren Anhörungen teilnehmen; Herr Wörmann ist ja gleich noch mehrfach dabei.

Wir unterbrechen jetzt an dieser Stelle die Sitzung. Wir haben jetzt 10:41 Uhr. Um 10:59 Uhr geht es dann mit der nächsten Anhörung weiter. Danke schön, bis später und dem Rest einen schönen Tag!

Schluss der Anhörung: 10:41 Uhr