

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Relugolix (Orgovyx®)*

Accord Healthcare GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 13.10.2022

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite    |
|--|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....   | <b>3</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>4</b> |
| <b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....  | <b>5</b> |
| 1.1 Administrative Informationen .....   | 6        |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....  | 7        |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....   | 8        |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....   | 9        |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....   | 12       |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch<br>bedeutsamer Zusatznutzen besteht ..... | 20       |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....  | 24       |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....  | 26       |

## Tabellenverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....  | 6            |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....   | 6            |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....   | 7            |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....  | 8            |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....  | 8            |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....   | 9            |
| Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Relugolix: Time-To-Event-Analysen der nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte zu den Kategorien Mortalität, Mortalität / Morbidität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität der RCT HERO ..... | 13           |
| Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Relugolix: Binäre Analysen der nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte zu der Kategorie Sicherheit der RCT HERO .....   | 14           |
| Tabelle 1-9: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Relugolix: Time-To-Event- und binäre Analysen der supportiven Endpunkte zu der Kategorie Morbidität der RCT HERO ...   | 15           |
| Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....   | 18           |
| Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....  | 22           |
| Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....  | 23           |
| Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....  | 24           |
| Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....   | 24           |

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| ADT              | Androgendeprivationstherapie   |
| ATC-Code         | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code   |
| CTCAE            | Common Terminology Criteria for Adverse Events   |
| EORTC QLQ        | European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire |
| EQ-5D            | EuroQol-5-Dimension  |
| fHSPC            | Fortgeschrittenes, hormonsensitives Prostatakarzinom                                       |
| GKV              | Gesetzliche Krankenversicherung  |
| GnRH             | Gonadoliberein (Gonadotropin Releasing Hormone)  |
| HR               | Hazard Ratio   |
| KI               | Konfidenzintervall   |
| MACE             | Major Adverse Cardiovascular Event   |
| NC               | Nicht berechnet  |
| PSA              | Prostata-spezifisches Antigen  |
| PT               | Preferred Terms nach MedDRA  |
| RCT              | Randomized Controlled Study  |
| RR               | Risk Ratio   |
| SOC              | System Organ Class nach MedDRA   |
| SUE              | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis   |
| UE               | Unerwünschtes Ereignis   |
| VAS              | Visual Analog Scale  |
| ZNS              | Zentrales Nervensystem   |
| zVT              | Zweckmäßige Vergleichstherapie   |

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

|  |                                 |
|--|---------------------------------|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | Accord Healthcare GmbH          |
| <b>Anschrift:</b>                              | Hansastraße 32<br>80686 München |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

|  |  |
|--|--|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | Accord Healthcare S.L.U.   |
| <b>Anschrift:</b>                              | World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,<br>Edifici Est 6 <sup>a</sup> planta,<br>08039 Barcelona,<br>Spanien |

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

|  |  |
|--|--|
| <b>Wirkstoff:</b>                      | Relugolix  |
| <b>Handelsname:</b>                    | Orgovyx®   |
| <b>ATC-Code:</b>                       | L02BX04  |
| <b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b> | 42060  |
| <b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>       | 18191779   |
| <b>ICD-10-GM-Code</b>                  | C61 – Bösartige Neubildung der Prostata  |
| <b>Alpha-ID</b>                        | I86600 – Bösartige Neubildung der Prostata<br>I127421 – Familiäres Prostatakarzinom<br>I116424 – Intraduktales Karzinom der Prostata<br>I21705 – Maligne Prostataerkrankung<br>I21713 – Maligner Prozess der Prostata<br>I21711 – Metastasierende Neoplasie der Prostata<br>I21708 – Metastasierendes Prostatakarzinom<br>I21573 – Prostataadenokarzinom<br>I21706 – Prostatakarzinom<br>I21707 – Prostatakrebs<br>I21710 – Prostatamalignom |

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| <b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>                                    | <b>Datum der Zulassungserteilung</b> | <b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b> |
|--|--------------------------------------|---|
| Orgovyx ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom | 29.4.2022                            | A                                       |
| a: Angabe „A“ bis „Z“.   |                                      |   |

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| <b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b> | <b>Datum der Zulassungserteilung</b> |
|---|--------------------------------------|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet  |                                      |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet   |   | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>   |
|--|---|--|
| Kodierung <sup>a</sup>   | Kurzbezeichnung   |  |
| A<br>Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom | Teilpopulation a)<br>Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen  | Radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie<br>Oder<br>Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation <sup>1</sup> oder Bicalutamid<br>Oder<br>Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer High-Dose-Rate-Brachytherapie (nur für Patienten der klinischen Kategorie cT3) |
|  | Teilpopulation b)<br>Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen  | <u>Die konventionelle Androgendeprivation<sup>1</sup></u><br>Oder<br>Bicalutamid   |
|  | Teilpopulation c)<br>Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom und prostataspezifischen Antigen-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie | Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Salvageprostatektomie<br>Und<br>Perkutaner Salvagestrahlentherapie<br>Und<br>Perkutaner Salvagestrahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation <sup>1</sup> oder Bicalutamid;<br>unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos                               |
|  | Teilpopulation d1)<br>Patienten mit einem metastasierten, fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinom, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen                        | Die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid<br>Oder<br>Die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom)   |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet  |  | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>  |
|---|--|---|
| Kodierung <sup>a</sup>  | Kurzbezeichnung  |   |
|   |  | Oder<br>Die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon<br>Oder<br>Die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid |
|   | Teilpopulation d2)<br>Patienten mit einem metastasierten, fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinom, die nicht für eine Kombinationstherapie infrage kommen | Die konventionelle Androgendeprivation <sup>1</sup>   |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p><sup>1</sup> Als konventionelle Androgendeprivation bestimmt der G BA im Beratungsgespräch die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit Gonadoliberin-Rezeptor-Agonisten oder -Antagonisten. Zur Umsetzung einer medikamentösen Kastration im Rahmen einer konventionellen Androgendeprivation wurden die Wirkstoffe Buserelin, <u>Leuprorelin</u>, Goserelin, Triptorelin als Gonadoliberin-Rezeptor-Agonisten und Degarelix als Gonadoliberin-Rezeptor-Antagonist als geeignet erachtet.</p> |  |   |

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Am 04.02.2022 wurde beim G-BA eine Beratung gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beantragt. Das Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2022-B-024 hat am 11.04.2022 stattgefunden. In diesem Beratungsgespräch wurde für Relugolix für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (fHSPC) die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die Teilpopulation a) bis d2) festgelegt. Bei der Einteilung des fHSPC in die einzelnen Teilpopulationen und der Herleitung der zVT orientiert sich der G-BA stark an der deutschen S3-Leitlinie.

Der G-BA führt in der Begründung zur Herleitung der zVT an, dass in den Empfehlungen der Leitlinien zur Behandlung des Prostatakarzinoms zunächst danach differenziert wird, ob bei den Patienten mit fHSPC bereits eine Fernmetastasierung (M1) vorliegt oder noch nicht. Liegt keine Fernmetastasierung vor, wird für Patienten mit fHSPC in den Leitlinien weiter danach unterschieden, ob die Patienten initial für eine lokale Therapie infrage kommen oder ob bereits eine initiale lokale Therapie durchgeführt worden und ein prostataspezifisches Antigen (PSA)-Rezidiv bzw. klinisches Rezidiv aufgetreten ist. Daher wurden vom G-BA bei der Bestimmung der zVT dementsprechende, distinkte Patientengruppen (Teilpopulation a) bis d2)) berücksichtigt. Insgesamt wurde bei der Bestimmung der zVT davon ausgegangen, dass die

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

individuelle therapeutische Entscheidung in der Zielpopulation gegen eine langfristige Beobachtung getroffen wurde. Das beobachtende Abwarten wurde daher in der vorliegenden Festlegung nicht als eine zVT erachtet.

Im vorliegenden Dossier wird die Festlegung des G-BA umgesetzt und der Zusatznutzen von Relugolix in jeder der 5 Teilpopulationen erörtert. Dabei umfasst die vom G-BA festgelegte zVT für die verschiedenen Patientenpopulationen a) bis d2) sowohl kurative Therapieansätze als auch die palliative Behandlung von metastasiertem fhSPC und deckt somit die gesamte Breite des Anwendungsgebiets ab. Jedoch bleiben die medizinischen Charakteristika des Wirkstoffs Relugolix unberücksichtigt. Relugolix stellt eine neue Form der Androgendeprivationstherapie (ADT) dar. Das zu erwartende Anwendungsspektrum im klinischen Alltag entspricht somit dem einer konventionellen ADT, d. h. den Gonadoliberein (Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH))-Rezeptor-Antagonisten bzw. -Agonisten bzw. der operativen Kastration oder Bicalutamid (150 mg täglich). Aus medizinischer Sicht kann und soll Relugolix daher keine perkutane Strahlentherapie bzw. Prostatektomie oder eine Kombinationstherapie mit Apalutamid, Abirateronacetat, Docetaxel oder Enzalutamid ersetzen, sondern diese, wie im Falle der bereits existierenden ADT, gegebenenfalls ergänzen.

Das infrage stehende Anwendungsgebiet, die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fhSPC, ist daher im Hinblick auf die medizinische Anwendung der ADT zu interpretieren. Basierend auf dem Wirkmechanismus und der medizinischen Rationale ist die Anwendung von Relugolix nur bei denjenigen Patienten mit fhSPC angezeigt, die eine ADT als alleinige Therapie oder im Rahmen einer Kombination benötigen. Für diese Patienten kann Relugolix die jeweilige konventionelle ADT, nicht jedoch eine kombinierte Behandlung mit z. B. Strahlen-, Hormon- oder Chemotherapie ersetzen. Ein Vergleich zwischen Relugolix auf der einen Seite und ADT in Kombination mit Strahlen-, Hormon- bzw. Chemotherapie auf der anderen Seite kann somit nicht zweckmäßig sein.

Diese Gründe, die aus Sicht der Accord Healthcare GmbH gegen die festgelegte zVT sprechen, wurden dem G-BA im Rahmen der Kommentierung der vorläufigen Niederschrift dargelegt. Aus Sicht des G-BA wurden die genannten Aspekte (insbesondere der Wirkmechanismus und die medizinische Rationale) jedoch bereits in den Beratungen der zuständigen Gremien des G-BA ausgiebig erörtert. Somit hatte dieser Einwand keine Anpassung der zVT zur Folge. Daher setzt die Accord Healthcare GmbH im vorliegenden Dossier die Festlegung der zVT durch den G-BA um und bestimmt den Zusatznutzen von Relugolix in jeder der 5 Teilpopulationen, wenngleich nur bei den Teilpopulationen b) und d2) von einer medizinisch adäquaten Festsetzung der zVT ausgegangen werden kann. Die zVT der Teilpopulationen a), c) und d1) entsprechen nicht der medizinischen Rationale, da Relugolix als Monotherapie mit verschiedenen Kombinationstherapien und Eingriffen verglichen werden soll. Für diese Patienten kann Relugolix die jeweilige konventionelle ADT, nicht jedoch eine kombinierte Behandlung mit z. B. Strahlen-, Hormon- oder Chemotherapie ersetzen.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Festlegung des G-BA hinsichtlich des fHSPC resultiert in 5 Teilpopulationen mit jeweils eigener zVT. Bei der systematischen Literaturrecherche konnte mit der randomisierten, kontrollierten Studie (Randomized Controlled Study (RCT)) HERO (NCT03085095) eine Studie identifiziert werden, die alle geforderten Einschlusskriterien erfüllte. In dieser Studie sind Patienten enthalten, die entweder der Teilpopulation b) oder der Teilpopulation d1) zugeordnet werden können. Da für die Teilpopulation d1) heutzutage die festgelegte zVT innerhalb der Studie nicht adäquat umgesetzt wurde und ein indirekter Vergleich aus medizinischen Gründen nicht erwogen wurde, liegt ausschließlich Evidenz für die Teilpopulation b) vor. Somit handelt es sich bei den Teilpopulation b) zugehörigen Patienten der Studie HERO um die nutzenbewertungsrelevante Studienpopulation, während für die Teilpopulationen a), c) und d1) und d2) keine Daten vorliegen.

Die Studie HERO vergleicht Relugolix mit Leuprorelin, einem Wirkstoff der konventionellen ADT, die als zVT für die Teilpopulation b) vom G-BA festgelegt wurde. Ein medizinischer Zusatznutzen von Relugolix gegenüber Leuprorelin wird sowohl für die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation b) als auch für die Gesamtpopulation im vorliegenden Dossier dargestellt. Damit wird die Überlegenheit von Relugolix gegenüber Leuprorelin bei einer Androgendeprivation als Monotherapie bei allen Patienten mit einem fHSPC gezeigt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Tabelle 1-7 enthält die Zusammenfassung der nutzenbewertungsrelevanten Time-To-Event-Analysen und Tabelle 1-8 die Zusammenfassung zur Sicherheit. Die Ergebnisse der supportiven Endpunkte zur Morbidität sind in Tabelle 1-9 dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Relugolix: Time-To-Event-Analysen der nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte zu den Kategorien Mortalität, Mortalität / Morbidität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität der RCT HERO

|   | Teilpopulation b)<br>Relugolix (N = 427) vs.<br>Leuprorelin (N = 213) |               | Gesamtpopulation<br>Relugolix (N = 717) vs.<br>Leuprorelin (N = 357) |               |
|---|---|---------------|--|---------------|
|   | HR [95%-KI]   | p-Wert        | HR [95%-KI]  | p-Wert        |
| <b>Mortalität</b>   |   |               |  |               |
| Gesamtüberleben   | 0,363 [0,081; 1,624]  | 0,1848        | 0,692 [0,330; 1,451]   | 0,3296        |
| <b>Mortalität / Morbidität</b>  |   |               |  |               |
| <i>MACE</i>   |   |               |  |               |
| Hauptanalyse des kombinierten Endpunkts   | 0,223 [0,077; 0,641]  | <b>0,0054</b> | 0,539 [0,298; 0,974]   | <b>0,0405</b> |
| Sensitivitätsanalyse des kombinierten Endpunkts                                   | 0,196 [0,061; 0,625]  | <b>0,0059</b> | 0,434 [0,217; 0,868]   | <b>0,0184</b> |
| Jegliches Ereignis, das zum Tod führt   | 0,125 [0,014; 1,118]  | 0,0629        | 0,498 [0,216; 1,150]   | 0,1025        |
| Kardiovaskuläres Ereignis, das zum Tod führt                                      | NC [NC; NC]   | NC            | 0,250 [0,062; 0,998]   | <b>0,0496</b> |
| Nichttödlicher Myokardinfarkt   | 1,492 [0,155; 14,344]   | 0,7289        | 1,325 [0,351; 4,993]   | 0,6780        |
| Nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen                 | 0,070 [0,009; 0,567]  | <b>0,0127</b> | 0,217 [0,067; 0,705]   | <b>0,0110</b> |
| <b>Morbidität</b>   |   |               |  |               |
| <i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i>   |   |               |  |               |
| Verschlechterung der EQ-5D VAS um 15 %  | 0,8884 [0,647; 1,220]   | 0,4648        | 0,8982 [0,711; 1,135]  | 0,3689        |
| <i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %</i>   |   |               |  |               |
| Skala – Fatigue   | 1,1250 [0,871; 1,454]   | 0,3678        | 1,0529 [0,864; 1,283]  | 0,6092        |
| Skala – Schmerz   | 1,1435 [0,898; 1,457]   | 0,2776        | 1,1420 [0,950; 1,373]  | 0,1574        |
| Skala – Übelkeit und Erbrechen  | 0,9294 [0,653; 1,323]   | 0,6846        | 0,9689 [0,743; 1,264]  | 0,8161        |
| Skala – Atemnot   | 0,8378 [0,634; 1,107]   | 0,2133        | 0,7505 [0,610; 0,923]  | <b>0,0066</b> |
| Skala – Appetitlosigkeit  | 1,1059 [0,774; 1,579]   | 0,5797        | 1,0940 [0,835; 1,433]  | 0,5149        |
| Skala – Schlaflosigkeit   | 1,0590 [0,840; 1,335]   | 0,6282        | 1,0437 [0,870; 1,252]  | 0,6456        |
| Skala – Diarrhoe  | 1,4456 [1,046; 1,998]   | <b>0,0255</b> | 1,1192 [0,878; 1,427]  | 0,3642        |
| Skala – Obstipation   | 1,1637 [0,864; 1,568]   | 0,3192        | 1,0527 [0,843; 1,315]  | 0,6508        |
| <i>Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) – Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %</i> |   |               |  |               |
| Skala – Miktionsbeschwerden   | 1,3288 [0,975; 1,811]   | 0,0718        | 1,3074 [1,024; 1,669]  | <b>0,0314</b> |
| Skala – Darmfunktion  | 1,3094 [0,891; 1,924]   | 0,1697        | 1,1205 [0,837; 1,500]  | 0,4450        |
| Skala – Nebenwirkungen der Hormontherapie   | 0,9941 [0,790; 1,252]   | 0,9597        | 1,0183 [0,853; 1,216]  | 0,8409        |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

|   | <b>Teilpopulation b)</b><br>Relugolix (N = 427) vs.<br>Leuprorelin (N = 213) |               | <b>Gesamtpopulation</b><br>Relugolix (N = 717) vs.<br>Leuprorelin (N = 357) |               |
|---|--|---------------|---|---------------|
|   | <b>HR [95%-KI]</b>   | <b>p-Wert</b> | <b>HR [95%-KI]</b>  | <b>p-Wert</b> |
| Skala – Inkontinenzhilfe  | 0,6320 [0,366; 1,091]  | 0,0997        | 0,8095 [0,526; 1,247]   | 0,3378        |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>   |  |               |   |               |
| <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %</i>  |  |               |   |               |
| Skala – Globaler Gesundheitszustand   | 1,0641 [0,840; 1,349]  | 0,6075        | 0,9711 [0,809; 1,166]   | 0,7535        |
| Skala – Körperliche Funktion  | 1,1456 [0,797; 1,647]  | 0,4625        | 0,9685 [0,751; 1,250]   | 0,8056        |
| Skala – Rollenfunktion  | 1,1879 [0,926; 1,524]  | 0,1757        | 1,0258 [0,854; 1,232]   | 0,7856        |
| Skala – Kognitive Funktion  | 0,9422 [0,742; 1,197]  | 0,6256        | 0,9730 [0,813; 1,165]   | 0,7658        |
| Skala – Emotionale Funktion   | 0,9113 [0,667; 1,246]  | 0,5605        | 0,9990 [0,790; 1,263]   | 0,9933        |
| Skala – Soziale Funktion  | 0,9312 [0,727; 1,192]  | 0,5715        | 0,9505 [0,788; 1,146]   | 0,5957        |
| <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) – Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %</i>  |  |               |   |               |
| Skala – Sexuelle Aktivität  | 0,7555 [0,553; 1,031]  | 0,0776        | 0,8891 [0,696; 1,135]   | 0,3462        |
| Skala – Sexualfunktion  | 1,1956 [0,720; 1,985]  | 0,4899        | 1,2120 [0,827; 1,776]   | 0,3243        |
| Details zur Operationalisierung der Endpunkte, der Time-To-Event-Analysen und der Berechnung der Effektschätzer sind im jeweiligen Abschnitt in 4.3.1.3 des Moduls 4A beschrieben.<br>EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: EuroQoL-5-Dimension; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; NC: nicht berechnet (Berechnung aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen nicht möglich); VAS: Visual Analog Scale; ZNS: zentrales Nervensystem |  |               |   |               |

Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Relugolix: Binäre Analysen der nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte zu der Kategorie Sicherheit der RCT HERO

|   | <b>Teilpopulation b)</b><br>Relugolix (N = 427) vs.<br>Leuprorelin (N = 213) |               | <b>Gesamtpopulation</b><br>Relugolix (N = 717) vs.<br>Leuprorelin (N = 357) |               |
|---|--|---------------|---|---------------|
|   | <b>RR [95%-KI]</b>   | <b>p-Wert</b> | <b>RR [95%-KI]</b>  | <b>p-Wert</b> |
| <b>Sicherheit</b>   |  |               |   |               |
| <i>Gesamtraten</i>  |  |               |   |               |
| Gesamtrate jeglicher UE   | 0,983 [0,942; 1,025]   | 0,5052        | 1,002 [0,966; 1,039]  | 0,9025        |
| Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)“                                    | 0,912 [0,625; 1,331]   | 0,6438        | 0,967 [0,747; 1,253]  | 0,8055        |
| Gesamtrate der SUE  | 0,739 [0,467; 1,170]   | 0,2180        | 0,869 [0,631; 1,197]  | 0,3883        |
| Gesamtrate der SUE exklusive MACE-Ereignisse der präspezifizierten Hauptanalyse | 0,948 [0,566; 1,588]   | 0,8841        | 0,971 [0,678; 1,391]  | 0,9176        |
| Gesamtrate der SUE exklusive  | 0,862 [0,523; 1,419]   | 0,5669        | 0,894 [0,632; 1,264]  | 0,5424        |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

|  | <b>Teilpopulation b)</b><br>Relugolix (N = 427) vs.<br>Leuprorelin (N = 213) |               | <b>Gesamtpopulation</b><br>Relugolix (N = 717) vs.<br>Leuprorelin (N = 357) |               |
|--|--|---------------|---|---------------|
|  | <b>RR [95-%-KI]</b>  | <b>p-Wert</b> | <b>RR [95-%-KI]</b>   | <b>p-Wert</b> |
| MACE-Ereignisse der Sensitivitätsanalyse   |  |               |   |               |
| Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE   | 5,986 [0,784; 45,731]  | 0,0703        | 12,946 [1,764; 95,013]  | <b>0,0003</b> |
| <i>Häufige SUE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>  |  |               |   |               |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems; PT: jeglicher   | -  | -             | 0,290 [0,115; 0,731]  | <b>0,0114</b> |
| Details zur Operationalisierung der Endpunkte, der binären Analysen und der Berechnung der Effektschätzer sind in Abschnitt 4.3.1.3.6.1 des Moduls 4A beschrieben.<br>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis |  |               |   |               |

Tabelle 1-9: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Relugolix: Time-To-Event- und binäre Analysen der supportiven Endpunkte zu der Kategorie Morbidität der RCT HERO

|   | <b>Teilpopulation b)</b><br>Relugolix (N = 427) vs. Leuprorelin<br>(N = 213) |                 | <b>Gesamtpopulation</b><br>Relugolix (N = 717) vs. Leuprorelin<br>(N = 357) |                 |
|---|--|-----------------|---|-----------------|
|   | <b>HR [95-%-KI]</b>  | <b>p-Wert</b>   | <b>HR [95-%-KI]</b>   | <b>p-Wert</b>   |
| <b>Morbidität – supportive Endpunkte (Time-To-Event-Analysen)<sup>1</sup></b>   |  |                 |   |                 |
|   | <b>HR [95-%-KI]</b>  | <b>p-Wert</b>   | <b>HR [95-%-KI]</b>   | <b>p-Wert</b>   |
| <i>Testosteronkonzentration – Time-To-Event-Analysen</i>  |  |                 |   |                 |
| Initiale Kastration   | 12,626 [9,881; 16,133]   | < <b>0,0001</b> | 11,189 [9,275; 13,499]  | < <b>0,0001</b> |
| Initiale profunde Kastration  | 4,146 [3,434; 5,004]   | < <b>0,0001</b> | 4,494 [3,877; 5,209]  | < <b>0,0001</b> |
| Anhaltende Kastration   | 0,343 [0,177; 0,665]   | <b>0,0016</b>   | 0,309 [0,185; 0,517]  | < <b>0,0001</b> |
| Anhaltende profunde Kastration  | 0,548 [0,397; 0,757]   | <b>0,0003</b>   | 0,458 [0,354; 0,593]  | < <b>0,0001</b> |
| <b>Morbidität – supportive Endpunkte (binäre Analysen)</b>  |  |                 |   |                 |
|   | <b>RR [95-%-KI]</b>  | <b>p-Wert</b>   | <b>RR [95-%-KI]</b>   | <b>p-Wert</b>   |
| <i>Testosteronkonzentration</i>   |  |                 |   |                 |
| Wiederanstieg der Testosteronkonzentration  | 18,752 [8,173; 43,023]   | < <b>0,0001</b> | 16,091 [8,385; 30,878]  | < <b>0,0001</b> |
| <i>PSA-Ansprechrare</i>   |  |                 |   |                 |
| PSA-Ansprechrare  | 5,329 [3,833; 7,409]   | < <b>0,0001</b> | 3,513 [2,893; 4,265]  | < <b>0,0001</b> |
| <sup>1</sup> Aufgrund der Operationalisierung bedeutet bei der initialen (profunden) Kastration ein HR > 1 einen Vorteil von Relugolix gegenüber Leuprorelin. Bei der anhaltenden (profunden) Kastration ist vergleichbar mit den übrigen Time-To-Event-Analysen Relugolix gegenüber Leuprorelin bei einem HR < 1 überlegen.<br>Details zur Operationalisierung der Endpunkte, der Analysen und der Berechnung der Effektschätzer sind in Abschnitt 4.3.1.3.4.1 und 4.3.1.3.4.2 des Moduls 4A beschrieben.<br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PSA: prostataspezifische Antigen RR: Risk Ratio |  |                 |   |                 |

## Endpunktkategorie Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Hinsichtlich des Endpunkts „Gesamtüberleben“ zeigt sich weder in der Gesamtpopulation noch in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation b) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen für Relugolix gegenüber der zVT ist in der Endpunktkategorie Mortalität somit nicht belegt.

## Endpunktkategorie Mortalität / Morbidität

### *MACE*

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste krebsunabhängige Todesursache bei Patienten mit Prostatakarzinom dar. Dabei erhöht die Behandlung mit einer ADT das kardiovaskuläre Risiko. Aufgrund dessen stellt das vorliegende Dossier den Endpunkt Major Adverse Cardiovascular Event (MACE) dar, der in der präspezifizierten Operationalisierung die Einzelkomponenten „Jegliches Ereignis, das zum Tod führt“, „Nichttödlicher Myokardinfarkt“ und „Nichttödliche Blutungen des zentralen Nervensystems (ZNS) und zerebrovaskuläre Erkrankungen“ umfasst. Im Vergleich zu Leuprorelin treten bei der Behandlung mit Relugolix signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse auf. Dies spiegelt sich zum einen im präspezifizierten kombinierten Endpunkt MACE wider: Dort erleiden in der Teilpopulation b) unter Relugolix nur 1,2 % der Patienten ein entsprechendes Ereignis, während es bei Behandlung mit Leuprorelin 5,2 % der Patienten sind. Das Risiko für MACE-Ereignisse kann durch die Behandlung mit Relugolix somit um 87,7 % reduziert werden (Hazard Ratio (HR): 0,223 [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,077; 0,641],  $p = 0,0054$ ). Dieser signifikante Vorteil besteht auch bei Betrachtung der Gesamtpopulation (HR: 0,539 [95%-KI: 0,298; 0,974],  $p = 0,0405$ ) der Studie HERO. Zum anderen bestätigt die post hoc durchgeführte Sensitivitätsanalyse mit den Einzelkomponenten „Kardiovaskuläres Ereignis, das zum Tod führt“, „Nichttödlicher Myokardinfarkt“ sowie „Nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen“ die Robustheit des Effekts. Auch hier zeigt sich ein signifikanter Vorteil für Relugolix in der Teilpopulation b) (HR: 0,196 [95%-KI: 0,061; 0,625],  $p = 0,0059$ ) sowie in der Gesamtpopulation (HR: 0,434 [95%-KI: 0,217; 0,868],  $p = 0,0184$ ) der Studie HERO.

Somit treten unter einer Behandlung mit Relugolix signifikant weniger schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse gegenüber der zVT auf. Das 95%-KI des HR liegt für die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation b) vollständig unterhalb von 0,9. Aufgrund dessen ergibt sich ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Relugolix gegenüber Leuprorelin im nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „MACE“.

## Endpunktkategorie Morbidität

Insgesamt konnten keine eindeutigen positiven oder negativen Effekte von Relugolix gegenüber Leuprorelin bzgl. der Morbidität basierend auf dem Gesundheitszustand (EuroQol-5-Dimension (EQ-5D) Visual Analog Scale (VAS)) und der Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ)-C30 bzw. -PR25) nachgewiesen werden. Zwar liegen wenige signifikante,

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

teilweise positive und teilweise negative Unterschiede in einzelnen Skalen des EORTC QLQ-C30 und -PR25 vor, diese werden in anderen Auswertungen nicht bestätigt. So liegt beispielsweise bei Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (UE) des Preferred Terms nach MedDRA (PT) „Diarrhoe“ kein Unterschied zwischen den Behandlungen vor, womit sich der im EORTC QLQ-C30 gemessene Effekt nicht bestätigen lässt. Ein Zusatznutzen für Relugolix gegenüber der zVT ist in dieser Endpunktkategorie somit nicht belegt.

**Endpunktkategorie Morbidität – supportive Endpunkte**

Relugolix senkt den Testosteronspiegel schneller als Leuprorelin und löst anders als der GnRH-Rezeptor-Agonist auch keinen Testosteron Flare aus. Zudem wird der Testosteronspiegel durch Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin über den gesamten Studienverlauf zuverlässiger unter den klinisch relevanten Schwellenwerten gehalten. Nach Beendigung der Therapie steigt die Testosteronkonzentration über Kastrationsniveau zudem deutlich schneller als bei Leuprorelin. Somit wird das Risiko für die kastrationsbedingten Nebenwirkungen nach Therapieende minimiert. Diese Überlegenheit von Relugolix zeigt sich sowohl in der Teilpopulation b) als auch in der Gesamtpopulation. Ein verbessertes Therapieansprechen bei Relugolix in beiden Populationen zeigt des Weiteren an dem signifikant höheren Anteil an Patienten mit einer PSA-Ansprechrates bei der Behandlung mit Relugolix verglichen mit Leuprorelin.

Somit liegt für alle Auswertungen der supportiven Endpunkte „Testosteronkonzentration“ und „PSA-Ansprechrates“ ein Zusatznutzen von Relugolix für die Teilpopulation b) und die Gesamtpopulation vor, der zwar für die Wirksamkeit der Therapie und Therapiesteuerung im klinischen Alltag höchst bedeutsam, im Sinne der Nutzenbewertung jedoch nicht unmittelbar patientenrelevant ist.

**Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität*****Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 & EORTC QLQ-PR25)***

Für die der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordneten Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-PR25 zeigen sich sowohl in der Time-To-Event-Analyse als auch der kontinuierlichen Auswertung weder für die Teilpopulation b) noch für die Gesamtpopulation der Studie HERO signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen. Ein Zusatznutzen für Relugolix gegenüber der zVT ist in dieser Endpunktkategorie somit nicht belegt.

**Endpunktkategorie Sicherheit**

Die Auswertungen zur Endpunktkategorie „Sicherheit“ ergaben keine signifikanten Unterschiede in den patientenrelevanten Endpunkten für die Teilpopulation b), sodass von einem vergleichbaren Sicherheitsprofil von Relugolix und Leuprorelin bei Patienten der Teilpopulation b) ausgegangen werden kann. In der Gesamtpopulation brechen signifikant mehr Patienten bei Relugolix die Studienmedikation ab als bei Leuprorelin. Allerdings ist daraus ein Nachteil von Relugolix gegenüber Leuprorelin nicht ableitbar, da Leuprorelin während der Studie aufgrund des 3-Monatsdepot insgesamt nur viermal appliziert wird. Die Studienmedikation als Reaktion auf plötzlich auftretende UE abzubrechen ist im Vergleich zum oral eingenommenen Relugolix ungleich schwerer umzusetzen. Es besteht daher eine große

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verzerrung aufgrund des Vergleichs einer oralen Applikation mit einer 3-Monatsdepotformulierung, sodass dieser Aspekt des Endpunkts „Sicherheit“ nicht aussagekräftig ist. Für die Gesamtpopulation besteht somit ebenfalls ein vergleichbares Sicherheitsprofil von Relugolix und Leuprorelin.

### Subgruppen

Die Analysen der präspezifizierten und post hoc definierten Subgruppen zeigen nur wenige, nicht konsistente signifikante Interaktionsterme, die mutmaßlich auf Zufallsbetrachtungen und / oder die geringen Größen der Subgruppen zurückzuführen sind. Insgesamt liegen keine Effektmodifikationen vor, womit die Übertragbarkeit der Ergebnisse und somit des Zusatznutzens auf alle untersuchten Subgruppen gegeben ist.

*Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet   |   | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup> |
|--|---|---|
| Kodierung <sup>a</sup>   | Kurzbezeichnung   |   |
| A<br>Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom | Teilpopulation a)<br>Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen  | Nein  |
|  | Teilpopulation b)<br>Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen  | Ja  |
|  | Teilpopulation c)<br>Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom und prostataspezifischen Antigen-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie | Nein  |
|  | Teilpopulation d1)<br>Patienten mit einem metastasierten, fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen                        | Nein  |
|  | Teilpopulation d2)<br>Patienten mit einem metastasierten, fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine Kombinationstherapie infrage kommen                  | Nein  |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>b: Angabe „ja“ oder „nein“.                     |   |   |

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Auf Grundlage der qualitativ hochwertigen Studie HERO mit niedrigem Verzerrungspotenzial kann ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Relugolix gegenüber der zVT in der Teilpopulation b) abgeleitet werden. Dieser begründet sich in der Reduktion von MACE und somit in der Abschwächung einer schwerwiegenden Nebenwirkung der ADT. Patienten profitieren von der Behandlung des fHSPC mit Relugolix, da ihr Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse deutlich gegenüber der Behandlung mit Leuprorelin gesenkt wird. Dabei ist Relugolix genauso verträglich und sicher wie die zVT Leuprorelin.

Zusätzlich weist Relugolix einen therapeutischen Zusatznutzen gegenüber der zVT Leuprorelin auf: Die vorliegende Evidenz zeigt, dass Patienten durch eine Behandlung des fHSPC mit Relugolix schneller und anhaltender ansprechen, sodass die inhibierende Wirkung der Testosteronsuppression auf das Tumorwachstum eher einsetzt und dauerhaft stattfindet. Zudem verhindert Relugolix einen Testosteron Flare, der bei 25,8 % der Patienten der Kontrollgruppe der Teilpopulation b) in der Studie HERO mit Bicalutamid behandelt werden musste. Nach Beendigung der Medikation steigt die Testosteronkonzentration bei Relugolix deutlich schneller wieder über Kastrationsniveau als bei Leuprorelin. Dadurch wird bei Relugolix das Risiko für die mit der Testosteronsuppression verbundenen Nebenwirkungen wie Schlaganfälle und Knochenfrakturen reduziert. Somit ermöglicht Relugolix eine flexiblere Therapie als Leuprorelin.

Zudem traten nur zufällige positive Interaktionsterme bei der Auswertung der Subgruppen auf, sodass der Zusatznutzen für alle Patienten der Teilpopulation b) gilt und die Ergebnisse der Studie HERO vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können. Weiterhin konnten die Vorteile von Relugolix gegenüber Leuprorelin in der Vermeidung von MACE und hinsichtlich der Steuerung der Testosteronkonzentration ebenfalls in der Gesamtpopulation der Studie HERO gezeigt werden.

Für die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation b) ergibt sich ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Relugolix.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Das Prostatakarzinom ist eine maligne Erkrankung der Prostata (Vorsteherdrüse des Mannes), die bei Männern weltweit am häufigsten auftretende Krebsart und die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache. Relugolix wird angewendet zur Behandlung eines hormonsensitiven und fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Die Definition des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms ist fließend und die klare Abgrenzung oftmals schwierig. Bei Vorhandensein von Metastasen in der Peripherie (M1) oder in den benachbarten Lymphknoten (N1) handelt es sich stets um ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom. Daneben zählen ebenfalls Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom zur Zielpopulation. Die Bezeichnung lokal fortgeschritten trifft auf Prostatakarzinome zu, die basierend auf der TNM-Klassifizierung die Tumorausdehnung Grad 3 oder 4 aufweisen. Zusätzlich können Patienten mit einem PSA-Rezidiv oder klinischen Rezidiv des Prostatakarzinoms nach einer primären lokalen Therapie ebenfalls der Zielpopulation zugeordnet werden, da einem Rückfall eine Progression des Tumors zugrunde liegt und dies als fortgeschrittene Erkrankung zu sehen ist. Als hormonsensitiv wird ein Prostatakarzinom bezeichnet, wenn die Tumorzellen Testosteron zur Proliferation und somit zum Wachstum benötigen.

Im Beratungsgespräch im April 2022 wurden Patienten mit fHSPC und somit dem Anwendungsgebiet basierend auf den Empfehlungen der S3-Leitlinie in die 5 Teilpopulation a), b), c), d1) und d2) unterteilt. Die Zielpopulation von Relugolix umfasst somit alle Patienten mit fHSPC gemäß vorheriger Definition.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Es besteht im Anwendungsgebiet des fHSPC ein hoher, ungedeckter Bedarf an neuen Wirkstoffen zur Umsetzung einer ADT. Bislang sind in der Gruppe der GnRH-Rezeptor-

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Agonisten und -Antagonisten mit einer Ausnahme nur Depotformulierungen erhältlich. Diese müssen in einer Arztpraxis injiziert werden und ihre Wirkung hält oftmals über den vorgesehenen Zeitraum hinweg an. Somit besteht ein therapeutischer Bedarf für eine flexiblere und als orale Medikation patientenfreundlichere ADT. Diese soll zum einen den Testosteronspiegel schnell und effizient senken, um eine verlässliche, medikamentöse Kastration zu erreichen und zum anderen nach Absetzen der Therapie einen schnelleren Wiederanstieg ermöglichen, damit die Nebenwirkungen einer Kastration und die therapiebedingte eingeschränkte Lebensqualität verkürzt werden. Bei GnRH-Rezeptor-Agonisten kann zudem in den ersten 3 Wochen der Behandlung ein Testosteron Flare – ein kurzzeitiger Anstieg der Testosteronkonzentration – auftreten, der eine zusätzliche Behandlung mit Antiandrogenen erfordert, da ein Testosteron Flare zu einer Zunahme der klinischen Symptome (z. B. Probleme beim Wasserlassen und Kopfschmerzen) und in Einzelfällen zum Tod führen kann. Mit Degarelix war bis zur Zulassung von Relugolix bereits ein GnRH-Rezeptor-Antagonist und somit eine ADT-Option ohne Testosteron Flare verfügbar. Allerdings führt Degarelix häufig zu Entzündungen der Applikationsstelle. Ein wichtiger therapeutischer Bedarf bei der Behandlung des fHSPC besteht zusätzlich hinsichtlich der Reduktion ADT-bedingter kardiovaskulärer Ereignisse: Männer mit Prostatakarzinom haben ein höheres Basisrisiko für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Dieses Risiko steigt besonders bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und bei Patienten mit Herz-Kreislauf-assoziierten Komorbiditäten (Adipositas, Insulinresistenz, Bluthochdruck und Hyperlipidämie) zusätzlich mit der Anwendung von GnRH-Rezeptor-Agonisten und somit der häufigsten Form der ADT.

Zusammenfassend besteht ein therapeutischer Bedarf für eine flexiblere und als orale Medikation patientenfreundlichere ADT mit guter Verträglichkeit, die das MACE-Risiko der Patienten idealerweise nicht (zusätzlich) erhöht.

Relugolix ist der erste orale GnRH-Rezeptor-Antagonist für die Behandlung von Patienten mit fHSPC. Dabei bedarf Relugolix im Gegensatz zur Behandlung mit GnRH-Rezeptor-Agonisten keiner ergänzenden Behandlung mit Antiandrogenen, um den Testosteron Flare zu Therapiebeginn zu verhindern. Für Patienten bietet Relugolix somit die Vorteile eines direkten Rezeptorantagonisten. Dazu gehören neben dem Ausbleiben von Testosteron Flares ebenfalls eine schnelle Testosteronsuppression sowie ein schnellerer Testosteronanstieg nach Absetzen des Medikaments im Vergleich zu GnRH-Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten in der Depotformulierung. Relugolix bietet außerdem die Vorteile einer oralen Darreichung: Es ist aufgrund der selbstständigen Einnahme patientenfreundlicher, flexibler und vermeidet zudem Reaktionen an der Einstichstelle. Für die Patienten mit fHSPC bietet die Behandlung mit Relugolix als ADT den großen Vorteil, dass sie ein geringeres Risiko für MACE als bei einer Behandlung mit Leuprorelin haben.

Relugolix ist daher geeignet, den bestehenden hohen therapeutischen Bedarf in der Indikation fHSPC zu decken.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet   |   | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|--|---|--|
| Kodierung <sup>a</sup>   | Kurzbezeichnung   |  |
| A<br>Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom | Teilpopulation a)<br>Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen  | 3.437  |
|  | Teilpopulation b)<br>Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen  | 12.967–29.409                                  |
|  | Teilpopulation c)<br>Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom und prostataspezifischen Antigen-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie | 2.175–2.446                                    |
|  | Teilpopulation d)<br>Patienten mit einem metastasierten, fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinom   | 6.457–9.081                                    |
|  | Teilpopulation d1)<br>Patienten mit einem metastasierten, fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinom, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen                        | 5.834–8.205                                    |
|  | Teilpopulation d2)<br>Patienten mit einem metastasierten, fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinom, die nicht für eine Kombinationstherapie infrage kommen                  | 623–876  |
|  | a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.   |  |

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                |   | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen  | Ausmaß des Zusatznutzens                      | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|---|---|---|---------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                          | Kurzbezeichnung   |   |   |                                 |
| A   | Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom | Teilpopulation a)<br>Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen  | Nicht belegt                                  | 3.437                           |
| A   | Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom | Teilpopulation b)<br>Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen  | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen | 12.967–29.409                   |
| A   | Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom | Teilpopulation c)<br>Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom und prostataspezifischen Antigen-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie | Nicht belegt                                  | 2.175–2.446                     |
| A   | Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom | Teilpopulation d)<br>Patienten mit einem metastasierten, fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinom   | -   | 6.457–9.081                     |
| A   | Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom | Teilpopulation d1)<br>Patienten mit einem metastasierten, fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinom, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen                        | Nicht belegt                                  | 5.834–8.205                     |
| A   | Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom | Teilpopulation d2)<br>Patienten mit einem metastasierten, fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinom, die nicht für eine Kombinationstherapie infrage kommen                  | Nicht belegt                                  | 623–876                         |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. |   |   |   |                                 |

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet   |                           | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|---------------------------|--|
| Kodierung <sup>a</sup>   | Kurzbezeichnung           |  |
| A<br>Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom | Teilpopulation a) bis d2) | <b>2.643,60 €</b>                        |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  |                           |  |

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet       |   | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population / Patientengruppe  | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|---|--|---|--|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung   |  |   |  |
| A                      | Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom | Prostatektomie, ggf. in Kombination mit einer Lymphadenektomie   | Teilpopulation a) Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen | 9.405,84 €–10.225,17 €                   |
|                        |   | Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid |   | 5.716,96 €–8.877,38 €                    |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet                                |   | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)  | Bezeichnung der Population / Patientengruppe  | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---|---|---|---|--|
| Kodierung <sup>a</sup>                          | Kurzbezeichnung   |   |   |  |
|   |   | Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer High-Dose-Rate-Brachytherapie   |   | 9.111,99 €–9.977,27 €                    |
| A   | Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom | Konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid   | Teilpopulation b) Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen   | 1.715,04 €–4.010,18 €                    |
| A   | Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom | Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Salvageprostatektomie, perkutaner Salvagestrahlentherapie und perkutaner Salvagestrahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid | Teilpopulation c) Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom und prostata-spezifischen Antigen-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie | Patientenindividuell unterschiedlich     |
| A   | Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom | Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid  | Teilpopulation d1) Patienten mit einem metastasierten, fortgeschrittenen, hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen                         | 38.601,16 €–40.896,30 €                  |
|   |   | Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon   |   | 15.786,91 €–18.085,77 €                  |
|   |   | Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon  |   | 8.823,66 €–11.137,08 €                   |
|   |   | Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid   |   | 43.318,78 €–45.613,92 €                  |
| A   | Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom | Konventionelle Androgendeprivation  | Teilpopulation d2) Patienten mit einem metastasierten, fortgeschrittenen, hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine Kombinationstherapie infrage kommen                   | 1.715,04 €–4.010,18 €                    |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. |   |   |   |  |

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die Fachinformation legt die Anforderungen der qualitätsgesicherten Anwendung von Orgovyx<sup>®</sup> dar. Gemäß der Entscheidung der Europäischen Kommission (Anhang IIb) handelt es sich um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Beschreibung. Die Behandlung mit Orgovyx<sup>®</sup> ist von einem in der medizinischen Behandlung von Prostatakarzinom erfahrenen Facharzt einzuleiten und zu überwachen.

### **Dosierung**

Die Behandlung mit Orgovyx<sup>®</sup> sollte mit einer Aufsättigungsdosis von 360 mg (3 Tabletten) am ersten Tag eingeleitet werden, gefolgt von einer Dosis von 120 mg (eine Tablette), die einmal täglich etwa zur gleichen Zeit eingenommen wird.

Da Relugolix keinen Testosteronanstieg induziert, ist die zusätzliche Gabe eines Antiandrogens zu Beginn der Therapie zum Schutz vor Testosteronanstieg nicht erforderlich.

### ***Dosisanpassung bei Anwendung mit P-gp-Inhibitoren***

Die gleichzeitige Anwendung von Orgovyx<sup>®</sup> mit oralen P-gp-Inhibitoren ist zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidlich ist, sollte Orgovyx<sup>®</sup> zuerst eingenommen werden und die Einnahme mindestens 6 Stunden auseinander erfolgen. Die Behandlung mit Orgovyx<sup>®</sup> darf für bis zu 2 Wochen unterbrochen werden, wenn eine Kurzzeitbehandlung mit einem P-gp-Inhibitor erforderlich ist.

### ***Dosisanpassung bei Anwendung mit kombinierten P-gp- und starken CYP3A-Induktoren***

Die gleichzeitige Anwendung von Orgovyx<sup>®</sup> mit kombinierten P-gp- und starken CYP3A-Induktoren ist zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidlich ist, ist die Dosis von Orgovyx<sup>®</sup> auf 240 mg einmal täglich zu erhöhen. Nach Absetzen des kombinierten P-gp- und starken CYP3A-Induktors ist die Anwendung der empfohlenen Dosis von 120 mg Orgovyx<sup>®</sup> einmal täglich weiterzuführen.

### ***Ausgelassene Dosen***

Wird eine Dosis ausgelassen, muss Orgovyx<sup>®</sup> eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Wenn die Einnahme von Orgovyx<sup>®</sup> um mehr als 12 Stunden versäumt wird, darf die

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

versäumte Dosis nicht nachgeholt werden und die reguläre Einnahme ist am nächsten Tag fortzusetzen. Wenn die Behandlung mit Orgovyx® für mehr als 7 Tage unterbrochen wird, ist Orgovyx® mit einer Aufsättigungsdosis von 360 mg am ersten Tag erneut einzuleiten, gefolgt von einer Dosis von 120 mg einmal täglich.

***Besondere Patientengruppen***

Vorsicht ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung geboten. Bei älteren Patienten, Patienten mit leichter / mittelschwerer Leber- / Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

**Art der Anwendung**

Zum Einnehmen. Orgovyx® kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tabletten sollten nach Bedarf mit etwas Flüssigkeit eingenommen und als Ganzes geschluckt werden.

**Gegenanzeige**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Die Informationen und Angaben zu Nebenwirkungen, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit Maschinen zu bedienen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sind der Fachinformation zu entnehmen.