

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Relugolix (Orgovyx®)*

Accord Healthcare GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

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>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>                | <b>5</b> |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....                    | 5        |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....              | 5        |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....         | 6        |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....                          | 10       |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....   | 10       |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete ..... | 11       |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....   | 11       |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 .....                              | 12       |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....                                    | 5            |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....          | 5            |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....                       | 10           |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels ..... | 11           |

## Abbildungsverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Relugolix..... | 9            |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                     |
|------------------|--|
| ADT              | Androgendeprivationstherapie                         |
| ATC-Code         | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code             |
| EPAR             | European Public Assessment Report                    |
| fHSPC            | Fortgeschrittenes, hormonsensitives Prostatakarzinom |
| FSH              | Follikelstimulierendes Hormon                        |
| GnRH             | Gonadoliberin (Gonadotropin Releasing Hormone)       |
| LH               | Luteinisierendes Hormon                              |
| MACE             | Major Adverse Cardiovascular Event                   |
| PZN              | Pharmazentralnummer                                  |

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

|                     |           |
|---------------------|-----------|
| <b>Wirkstoff:</b>   | Relugolix |
| <b>Handelsname:</b> | Orgovyx®  |
| <b>ATC-Code:</b>    | L02BX04   |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße    |
|---------------------------|------------------|------------|------------------|
| 18191779                  | EU/1/22/1642/001 | 120 mg     | 30 Filmtabletten |

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Laut Fachinformation wird Relugolix eingesetzt zur: “Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom“ [1]. Relugolix ist der erste und einzige im Anwendungsgebiet zugelassene orale Gonadoliberin (GnRH)-Rezeptor-Antagonist und stellt damit eine injektionsfreie Behandlungsmethode dar. Relugolix bewirkt im Vergleich zu anderen Medikamenten zur Umsetzung einer hormonablativen Therapie – insbesondere den GnRH-Rezeptor-Agonisten – ein schnelles Absinken der Testosteronkonzentration im Blut, eine schnellere Normalisierung der Testosteronkonzentration nach Beendigung der Behandlung sowie ein verbessertes Nebenwirkungsprofil aufgrund einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Damit ermöglicht Relugolix eine patientenfreundlichere Behandlung als vergleichbare Medikamente.

### Allgemeines zum Prostatakarzinom und zu seiner Behandlung

Das Prostatakarzinom ist eine maligne Erkrankung der Prostata (Vorsteherdrüse des Mannes) und bei Männern die weltweit häufigste Krebsart und die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache [2, 3]. Wenn das Prostatakarzinom in einem frühen Stadium diagnostiziert wird, in dem es lokal auf die Prostata begrenzt ist, werden Patienten in der Regel entweder aktiv überwacht oder durch eine chirurgische Prostatektomie (Entfernung der Prostata) bzw. Bestrahlung behandelt [4]. Häufig können Männer durch eine Prostatektomie oder Bestrahlung erfolgreich von ihrer Krankheit geheilt werden [5-7]. Wenn die Erkrankung dennoch fortschreitet, spricht man von einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom [8]. Auf die genauere Definition des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms sowie auf die Progression der Erkrankung und Einteilung der Tumorstadien wird ausführlich in Modul 3 eingegangen.

Prostatakarzinomzellen wachsen in der Regel zunächst hormonsensitiv, d. h. ihr Wachstum ist in hohem Maße von der Anwesenheit von Androgenen wie Testosteron abhängig. Die Absenkung des Testosteronspiegels (Kastration) durch eine Androgendeprivationstherapie (ADT) mittels beidseitiger Orchiektomie (chirurgische Entfernung der Hoden) oder eine medikamentöse, hormonablative Therapie (Einsatz von GnRH-Rezeptor-Agonisten, GnRH-Rezeptor-Antagonisten oder Bicalutamid) führt entsprechend zu einer Inhibition des Tumorwachstums [9-12]. Für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (fHSPC) ist die ADT die grundlegend empfohlene Therapie [4, 13, 14]. In späteren Krankheitsstadien kann das Prostatakarzinom auch in Abwesenheit von Testosteron wachsen. Diese Stadien werden – in Abgrenzung zum hormonsensitiven Prostatakarzinom – als „kastrationsresistent“ bezeichnet [13, 15]. Auch in diesen Stadien bleibt die ADT zumeist das Rückgrat der Behandlung, das durch weitere Behandlungsoptionen ergänzt wird [16].

### Wirkweise der ADT

Vor Zulassung der ersten Medikamente zur Umsetzung einer medizinischen Kastration war die beidseitige Orchiektomie (chirurgische Entfernung der Hoden) die übliche Methode der ADT.

Die Orchiektomie bewirkt eine schnelle und effiziente Androgendeprivation, ist jedoch irreversibel und belastet die Patienten psychisch oftmals stark [17, 18]. Zudem besteht das Risiko von Komplikationen infolge des operativen Eingriffs. Dazu zählen z. B. Schmerzen, Blutungen, Infektionen im Einschnittbereich oder die Bildung von Blutgerinnseln [17, 18]. Daher wird die Orchiektomie mittlerweile nur noch in Ausnahmefällen beim fHSPC durchgeführt [9].

Eine ADT erfolgt heutzutage zumeist medikamentös durch die Gabe von Agonisten des Rezeptors für GnRH wie z. B. Leuprorelin. Zudem ist mit Degarelix ein Antagonist des GnRH-Rezeptors für die medikamentöse ADT zugelassen [19]. GnRH-Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten verursachen langfristig eine Unterdrückung des Signalwegs der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse [10, 20]. Der Signalweg beginnt mit der Ausschüttung von endogenem GnRH im Hypothalamus. Das ausgeschüttete GnRH bindet an GnRH-Rezeptoren, die sich auf Gonadotropin-sezernierenden Neuronen im Hypophysenvorderlappen befinden. Dort stimuliert GnRH die Synthese und Sekretion des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) [21, 22]. FSH bewirkt in Anwesenheit von Testosteron die Spermienreifung in den Hoden [23]. LH aktiviert Rezeptoren der Leydig-Zellen in den Hoden, sodass sie Testosteron produzieren und freisetzen. Eine Unterdrückung der LH-Sekretion führt somit unmittelbar zu einer reduzierten Testosteronproduktion.

Die Verabreichung von GnRH-Rezeptor-Agonisten bewirkt eine Überstimulation des GnRH-Rezeptors. Dies führt zunächst zu einer Erhöhung des Testosteronspiegels (Testosteron Flare) für wenige Wochen, wodurch Krebszellen kurzfristig stimuliert werden [24]. Erst nach einigen Wochen der Anwendung der GnRH-Rezeptor-Agonisten kommt es zu einer Desensibilisierung des GnRH-Rezeptors mit einer resultierenden Unterdrückung der LH- und in geringerem Maße FSH-Sekretion [25]. Insbesondere der Rückgang von LH führt dabei zu einer deutlichen Senkung der systemischen Testosteronkonzentration.

Ein Testosteron Flare kann spezifische testosteronabhängige Beschwerden verursachen. Während eines Testosteron Flares treten häufig Symptome wie Hitzewallungen, Knochenschmerzen, erschwertes Wasserlassen, Druck auf das Rückenmark und Ausscheidung von Blut im Urin auf oder werden zusätzlich verstärkt [26-29]. Mit dem Absinken des Testosteronspiegels nach einigen Wochen oder durch zusätzliche Gabe von Androgenrezeptorantagonisten (Antiandrogen) reduziert sich der Testosteron Flare und die damit einhergehenden Symptome [24].

Antagonisten des GnRH-Rezeptors, wie z. B. Relugolix, verhindern im Gegensatz zu GnRH-Rezeptor-Agonisten die Bindung von GnRH an die GnRH-Rezeptoren und bewirken somit eine Androgendeprivation ohne Desensibilisierung und ohne Testosteron Flare [1, 30]. Bis zur Zulassung von Relugolix war Degarelix der einzige in Europa zugelassene GnRH-Rezeptor-Antagonist zur Behandlung des Prostatakarzinoms [19]. Allerdings erfolgt der Einsatz von Degarelix in der klinischen Praxis eingeschränkt, da aufgrund der monatlichen Injektionen mit einem hohen Injektionsvolumen häufig Reaktionen an der Applikationsstelle auftreten [31-35].



Die derzeitigen GnRH-Rezeptor-Agonisten und Degarelix sind mit einer Ausnahme nur als injizierbare Depotformulierungen verfügbar. Daher halten sie den Testosteronspiegel noch Wochen bis Monate nach Absetzen der Therapie auf Kastrationsniveau, wodurch auch das Risiko für Nebenwirkungen, die mit der Testosteronsuppression assoziiert sind, über den eigentlichen Therapiezeitraum hinaus verlängert wird [36]. Nebenwirkungen einer langanhaltenden Testosteronsuppression sind neben sexuellen Funktionsstörungen, Anomalien des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, Verlust der Knochenmineraldichte, psychischen und kognitiven Dysfunktionen auch kardiovaskuläre Ereignisse, die lebensbedrohlich sein können [37-42].

Generell besitzen Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom ein statistisch erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, das durch Behandlungen mit GnRH-Rezeptor-Agonisten zusätzlich erhöht wird [43-47]. Die Wahrscheinlichkeit einer schweren kardialen Komplikation (MACE, Major Adverse Cardiovascular Event) verdoppelt sich während einer ADT mit GnRH-Rezeptor-Agonisten (siehe auch Abschnitt 3.2 in Modul 3) [48].

Neben GnRH-Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten ist die tägliche Einnahme von 150 mg Bicalutamid eine Option der medikamentösen ADT [4]. Bicalutamid ist ein Antiandrogen, das kompetitiv an Androgenrezeptoren bindet und dadurch die lokale Wirkung von Testosteron und somit das Tumorstadium unterdrückt [49]. Allerdings ist auch die Therapie mit Bicalutamid mit testosteronabhängigen Nebenwirkungen verbunden. Zu den Nebenwirkungen einer langfristigen Behandlung mit Bicalutamid zählen Feminisierungen (z. B. Gynäkomastie), Spannungsgefühl der Brust, Potenzstörungen, reduzierte Libido, Asthenie, Thoraxschmerzen und Ödeme [49].

### **Wirkmechanismus von Relugolix**

Relugolix ist ein potenter, hochselektiver, hochaffiner, nichtpeptidischer Antagonist des GnRH-Rezeptors mit einer neuartigen Struktur. Als GnRH-Rezeptor-Antagonist bindet Relugolix kompetitiv an GnRH-Rezeptoren auf Gonadotropin-sezernierenden Neuronen im Hypophysenvorderlappen und verhindert damit die Bindung von endogenem GnRH an die GnRH-Rezeptoren. Hierdurch wird die Aktivierung der GnRH-Rezeptoren und die Freisetzung von LH und FSH direkt unterbunden [1]. Infolgedessen sinken die Serumkonzentrationen des LH und des FSH rasch ab, wodurch auch die Testosteronproduktion der Leydig-Zellen in den Hoden direkt unterbunden wird. Somit wird die systemische Testosteronkonzentration beträchtlich reduziert (s. Abbildung 2-1). Im Gegensatz zu den Agonisten verursacht Relugolix dabei keinen Testosteron Flare und die damit verbundene Beschwerden treten nicht auf. Relugolix ist der erste Wirkstoff für die ADT zur oralen Einnahme und hat eine Halbwertszeit von 36 bis 65 Stunden [50]. Durch diese Halbwertszeit kann die Testosteronkonzentration kurze Zeit nach Absetzen von Relugolix und somit schneller als bei den bislang verfügbaren ADT-Depotformulierungen (die bei allen Agonisten sowie Degarelix vorliegt) wieder in den physiologischen Bereich ansteigen. (siehe nächster Absatz).

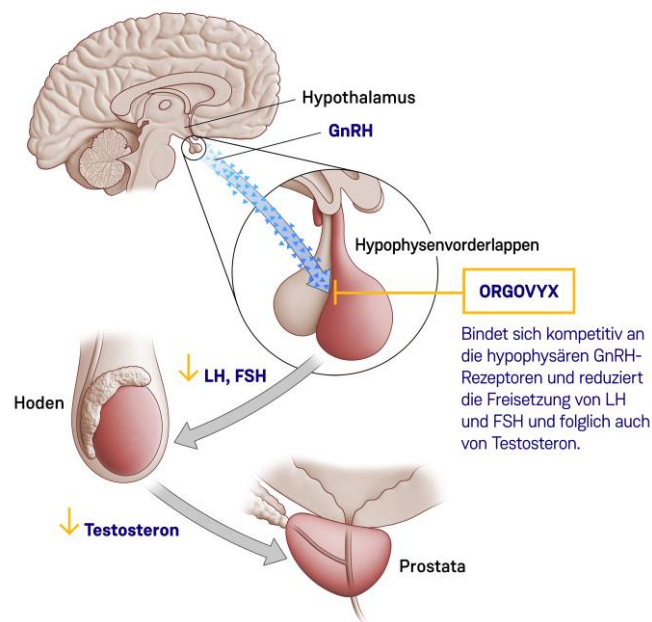


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Relugolix

Relugolix bindet kompetitiv an die GnRH-Rezeptoren im Hypophysenvorderlappen. Die Sekretion von LH wird dadurch direkt unterbunden, wodurch auch die Testosteronproduktion in den Hoden unterdrückt wird. Die Testosteronkonzentration im Blut sinkt in der Folge stark ab.

Abbildung ist Eigentum der Myovant Sciences GmbH.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Relugolix wurden in mehreren klinischen Studien nachgewiesen [1, 51-55]. Nach Verabreichung einer 360-mg-Einzeldosis von Relugolix sinkt die mittlere LH-Konzentration im Blutserum bereits nach 2 Stunden ab [51]. Die LH-Konzentration erreicht innerhalb von 16 Stunden und die FSH-Konzentration innerhalb von 2 Wochen nach Verabreichung ihren jeweiligen Tiefpunkt [51, 52]. Die mittlere Testosteronkonzentration im Blutserum sinkt 4 Stunden nach der Einnahme [51]. Ein Testosteronspiegel  $< 50$  ng/dl ca. 16 Stunden nach Verabreichung erreicht [51]. Nach einer Initialdosis von 360 mg Relugolix und einer anschließenden Einnahme von täglich 180 mg erreicht ein Großteil der untersuchten Patienten spätestens 15 Tage nach Therapiebeginn das profunde Kastrationsniveau und somit einem Testosteronspiegel  $< 20$  ng/dl [55]. In dieser 48-wöchigen klinischen Studie wurde zudem die Testosteronkonzentrationen bis zum Ende des Behandlungszeitraums bei nahezu allen Patienten auf Kastrationsniveau gehalten [55]. In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie HERO hatten 54 % der Teilnehmer, die mit Relugolix behandelt und anschließend weiterführend untersucht wurden ( $n = 137$ ), innerhalb von 90 Tagen nach Absetzen von Relugolix wieder eine Testosteronkonzentration im Normalbereich ( $> 280$  ng/dl) [55]. In der Vergleichsgruppe und somit bei Patienten, die mit Leuprorelin behandelt wurden ( $n = 47$ ), trat ein solcher Wiederanstieg des Testosterons nur bei 3 % der Teilnehmer auf [55].

## Relugolix im Vergleich zur bislang verfügbaren ADT

Die ADT ist nach wie vor die grundlegende Therapie für die Behandlung von Patienten mit fHSPC [4, 13, 14]. Relugolix ist als erster oral einzunehmender Wirkstoff für die ADT eine neue therapeutische Option mit einem verbesserten Nutzen-Risiko-Profil im Vergleich zur derzeitigen Standardtherapie: Relugolix bewirkt bereits innerhalb weniger Tage und somit schneller als Leuprorelin eine anhaltende Testosteronsuppression auf Kastrationsniveau. Dabei löst Relugolix keinen Testosteron Flare und keine damit einhergehenden Symptomen aus [55, 56]. Zudem weist Relugolix im Vergleich zu GnRH-Rezeptor-Agonisten ein verbessertes kardiovaskuläres Sicherheitsprofil auf. Die Rate an MACE ist bei mit Relugolix behandelten Patienten signifikant niedriger als bei mit Leuprorelin behandelten Patienten [55]. Die Testosteronkonzentrationen normalisieren sich nach Absetzen von Relugolix schneller als bei Behandlung mit GnRH-Rezeptor-Agonisten. Dadurch ermöglicht Relugolix ein effizienteres und patientenfreundlicheres Absetzen, wenn eine ADT nicht länger erforderlich ist [56]. Dies ist insbesondere bei einer palliativen Behandlung erstrebenswert, um die Dauer möglicher Nebenwirkungen so kurz wie möglich zu halten. Zusätzlich bietet Relugolix den Komfort einer oralen Darreichung, wodurch häufige Injektionen und die damit assoziierten Nebenwirkungen wie Entzündungen der Einstichstelle vermieden werden [27].

Insgesamt ist Relugolix daher eine wichtige neue Therapieoption für Patienten mit einem fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinom, die auf eine ADT angewiesen sind.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)  | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier <sup>a</sup> |
|---|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| „Orgovyx ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom.“ | nein               | 29.04.2022                    | A                                 |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.   |                    |                               |                                   |

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen in Tabelle 2-3 wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Orgovyx<sup>®</sup> mit Stand August 2022 entnommen [1].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet<br>(Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der<br>Zulassungserteilung |
|---|----------------------------------|
| kein weiteres Anwendungsgebiet  | -                                |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Angaben zu den Wirkstoffen und Wirkmechanismen sowie zum Krankheitsbild Prostatakarzinom wurden den Fachinformationen, der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und den Studienunterlagen von Orgovyx<sup>®</sup> sowie der jeweils referenzierten Fachliteratur entnommen.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Accord Healthcare S.L.U. (2022): Orgovyx: EPAR - Product Information. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orgovyx-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orgovyx-epar-product-information_de.pdf).
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018): Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*; 68(6):394-424.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. (2015): Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*; 136(5):E359-86.
4. "Leitlinienprogramm Onkologie" der DKG e. V. und der Stiftung Deutsche Krebshilfe "und der AWMF e. V. (2021): S3-Leitlinie Prostatakarzinom – Version 6.2 – Oktober 2021. [Zugriff: 22.02.2022]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version\\_6/LL\\_Prostatakarzinom\\_Langversion\\_6.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf).
5. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber J-E, Angelsen A, Fransson P, et al. (2009): Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *The Lancet*; 373(9660):301-8.
6. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. (2011): Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *The Lancet*; 378(9809):2104-11.
7. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. (2011): Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*; 364(18):1708-17.
8. Moul JW (2004): The evolving definition of advanced prostate cancer. *Reviews in urology*; 6(Suppl 8):S10-7.
9. Heuveling J (2021): Prostatakrebs - Behandlung im fortgeschrittenen Stadium. [Zugriff: 16.01.2022]. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/prostatakrebs/therapie/behandlung-im-fortgeschrittenen-stadium.html>.
10. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL (2005): Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Jama*; 294(2):238-44.
11. Ritch C, Cookson M (2018): Recent trends in the management of advanced prostate cancer. *F1000Res*; 7:1513.
12. Bosland MC (2014): Testosterone treatment is a potent tumor promoter for the rat prostate. *Endocrinology*; 155(12):4629-33.
13. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. (2020): Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*; 31(9):1119-34.
14. Attard G, Parker C, Eeles RA, Schröder F, Tomlins SA, Tannock I, et al. (2016): Prostate cancer. *The Lancet*; 387(10013):70-82.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

15. Hotte SJ, Saad F (2010): Current management of castrate-resistant prostate cancer. *Curr Oncol*; 17 Suppl 2(s2):S72-9.
16. Mohler JL, Antonarakis ES (2019): NCCN Guidelines Updates: Management of Prostate Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*; 17(5.5):583-6.
17. Rohde V, Grabein K, Hessel F, Siebert U, Wasem J. Orchietomie versus medikamentöse Therapie mit LH-RH-Analoga zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. 2006.
18. Jespersen CG, Nørgaard M, Borre M (2014): Androgen-deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide Danish population-based cohort study. *European urology*; 65(4):704-9.
19. EMA (2008): Firmagon: EPAR - Public assessment report. [Zugriff: 22.02.2022]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/firmagon>.
20. Mcleod DG (2003): Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology*; 61(2):3-7.
21. Anderson J, Abrahamsson PA, Crawford D, Miller K, Tombal B (2008): Management of advanced prostate cancer: can we improve on androgen deprivation therapy? *BJU Int*; 101(12):1497-501.
22. Crawford ED, Heidenreich A, Lawrentschuk N, Tombal B, Pompeo ACL, Mendoza-Valdes A, et al. (2019): Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis*; 22(1):24-38.
23. Oduwole OO, Peltoketo H, Huhtaniemi IT (2018): Role of Follicle-Stimulating Hormone in Spermatogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)*; 9:763.
24. Thompson IM (2001): Flare Associated with LHRH-Agonist Therapy. *Rev Urol*; 3(Suppl 3):S10-4.
25. Labrie F, Belanger A, Luu-The V, Labrie C, Simard J, Cusan L, et al. (2005): Gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of prostate cancer. *Endocr Rev*; 26(3):361-79.
26. Oh WK, Landrum MB, Lamont EB, McNeil BJ, Keating NL (2010): Does oral antiandrogen use before leuteinizing hormone-releasing hormone therapy in patients with metastatic prostate cancer prevent clinical consequences of a testosterone flare? *Urology*; 75(3):642-7.
27. Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A. (2004): ELIGARD 22,5 mg (Leuprorelinacetat) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2021 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Conn P (1994): Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Annu Rev Med*; 45:391-405.
29. The American Cancer Society medical and editorial content team (2021): Treating Prostate Cancer. [Zugriff: 22.02.2022]. URL: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/treating/hormone-therapy.html>.
30. Van Poppel H, Abrahamsson PA (2020): Considerations for the use of gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists in patients with prostate cancer. *Int J Urol*; 27(10):830-7.
31. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, et al. (2008): The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int*; 102(11):1531-8.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

32. Ferring Pharmaceuticals A/S (2009): FIRMAGON 120 mg / FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Fachinformation. Stand: März 2022 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Doehn C, Sommerauer M, Jocham D (2009): Degarelix and its therapeutic potential in the treatment of prostate cancer. *Clin Interv Aging*; 4:215-23.
34. Sciarra A, Fasulo A, Ciardi A, Petrangeli E, Gentilucci A, Maggi M, et al. (2016): A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. *Medicine (Baltimore)*; 95(27):e3845.
35. Van Poppel H, Klotz L (2012): Gonadotropin-releasing hormone: an update review of the antagonists versus agonists. *Int J Urol*; 19(7):594-601.
36. Nascimento B, Miranda EP, Jenkins LC, Benfante N, Schofield EA, Mulhall JP (2019): Testosterone Recovery Profiles After Cessation of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Sex Med*; 16(6):872-9.
37. Aversa A, Duca Y, Condorelli RA, Calogero AE, La Vignera S (2019): Androgen Deficiency and Phosphodiesterase Type 5 Expression Changes in Aging Male: Therapeutic Implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*; 10:225.
38. Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S, D'Amico AV, Kantoff PW, Keating NL, et al. (2015): Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *European urology*; 67(5):825-36.
39. Sountoulides P, Rountos T (2013): Adverse effects of androgen deprivation therapy for prostate cancer: prevention and management. *ISRN Urol*; 2013:240108.
40. Dinh KT, Yang DD, Nead KT, Reznor G, Trinh QD, Nguyen PL (2017): Association between androgen deprivation therapy and anxiety among 78 000 patients with localized prostate cancer. *Int J Urol*; 24(10):743-8.
41. Nead KT, Sinha S, Yang DD, Nguyen PL (2017): Association of androgen deprivation therapy and depression in the treatment of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*; 35(11):664 e1- e9.
42. Meijers WC, Jahangir E (2019): Androgen Deprivation Therapy and Cardiovascular Disease. *American College of Cardiology*. [Zugriff: 22.02.2022]. URL: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/07/25/08/34/androgen-deprivation-therapy-and-cvd>.
43. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR (2010): Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*; 102(1):39-46.
44. Moustsen IR, Larsen SB, Duun-Henriksen AK, Tjønneland A, Kjær SK, Brasso K, et al. (2019): Risk of cardiovascular events in men treated for prostate cancer compared with prostate cancer-free men. *British journal of cancer*; 120(11):1067-74.
45. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, Reding KW, Maliski S, Plana JC, et al. (2021): Impact of Hormonal Therapies for Treatment of Hormone-Dependent Cancers (Breast and Prostate) on the Cardiovascular System: Effects and Modifications: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*; 14(3):e000082.
46. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS, et al. (2007): Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer*; 110(7):1493-500.
47. Margel D, Peer A, Ber Y, Shavit-Grievink L, Tabachnik T, Sela S, et al. (2019): Cardiovascular Morbidity in a Randomized Trial Comparing GnRH Agonist and

- GnRH Antagonist among Patients with Advanced Prostate Cancer and Preexisting Cardiovascular Disease. *J Urol*; 202(6):1199-208.
48. Brady B, Pruet J, Winer I, van Veenhuyzen D, Dufour R (2020): PCN194 Prevalence of Major Adverse Cardiac Events (MACE) in Patients with Prostate Cancer (PC) Receiving Androgen Deprivation Therapy (ADT) in the United States. *Value in Health*; 23:S457.
  49. ratiopharm GmbH (2009): Bicalutamid-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 04.05.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  50. Barra F, Seca M, Della Corte L, Giampaolino P, Ferrero S (2019): Relugolix for the treatment of uterine fibroids. *Drugs Today (Barc)*; 55(8):503-12.
  51. MacLean DB, Shi H, Faessel HM, Saad F (2015): Medical Castration Using the Investigational Oral GnRH Antagonist TAK-385 (Relugolix): Phase 1 Study in Healthy Males. *J Clin Endocrinol Metab*; 100(12):4579-87.
  52. Suzuki H, Uemura H, Mizokami A, Hayashi N, Miyoshi Y, Nagamori S, et al. (2019): Phase I trial of TAK-385 in hormone treatment-naive Japanese patients with nonmetastatic prostate cancer. *Cancer Med*; 8(13):5891-902.
  53. Saad F, Bailen JL, Pieczonka CM, Saltzstein DR, Sieber PR, Maclean DB, et al. (2016): Second interim analysis (IA2) results from a phase II trial of TAK-385, an oral GnRH antagonist, in prostate cancer patients (pts). *Journal of Clinical Oncology*; 34(2\_suppl):200.
  54. Dearnaley DP, Saltzstein DR, Sylvester JE, Karsh L, Mehlhaff BA, Pieczonka C, et al. (2020): The Oral Gonadotropin-releasing Hormone Receptor Antagonist Relugolix as Neoadjuvant/Adjuvant Androgen Deprivation Therapy to External Beam Radiotherapy in Patients with Localised Intermediate-risk Prostate Cancer: A Randomised, Open-label, Parallel-group Phase 2 Trial. *Eur Urol*; 78(2):184-92.
  55. Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, Saltzstein DR, Tutrone R, et al. (2020): Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*; 382(23):2187-96.
  56. Saad F, Shore ND (2021): Relugolix: a novel androgen deprivation therapy for management of patients with advanced prostate cancer. *Ther Adv Med Oncol*; 13:1-12.