Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Relugolix (Orgovyx®)

Accord Healthcare GmbH

Modul 4A

Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 13.10.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **11**
Abkürzungsverzeichnis **26**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **28**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 29
4.2 Methodik 39
4.2.1 Fragestellung 39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 40
4.2.3 Informationsbeschaffung 42
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 42
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 43
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 44
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 45
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 46
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 48
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 48
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 49
4.2.5.3 Meta-Analysen 58
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 60
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 66
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 66
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 68
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 69
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 70
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 72
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 88
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 88
4.3.1.3.1 Mortalität 94
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben 94
4.3.1.3.2 Mortalität / Morbidität 97

4.3.1.3.2.1 Major Adverse Cardiovascular Events ... 97
4.3.1.3.3 Morbidität ... 109
4.3.1.3.3.1 Gesundheitszustand (EuroQol-5-Dimension Visual Analog Scale) ... 109
4.3.1.3.3.2 Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30) ... 116
4.3.1.3.3.3 Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire PR25) ... 150
4.3.1.3.4 Morbidität – supportive Endpunkte ... 169
4.3.1.3.4.1 Testosteronkonzentration ... 169
4.3.1.3.4.2 Prostataspezifisches-Antigen-Ansprechrate ... 180
4.3.1.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 182
4.3.1.3.5.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30) ... 182
4.3.1.3.5.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire PR25) ... 208
4.3.1.3.6 Sicherheit ... 219
4.3.1.3.6.1 Unerwünschte Ereignisse ... 219
4.3.1.3.7 Subgruppenanalysen – RCT ... 244
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 287
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 287
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 287
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 287
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 288
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 288
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 288
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 290
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 290
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 290
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 291
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 291
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 292
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 292
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 293
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 293
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 293
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 293
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 294
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 294
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 295
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 295
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 295

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 296
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 296
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 296
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 305
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 305
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 305
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 305
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 306
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 306
4.6 Referenzliste 307
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 313
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 317
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 319
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 320
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 323
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 350

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von RCT 29
Tabelle 4-2: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte 30
Tabelle 4-3: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Relugolix: TTE-Analysen der nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte zu den Kategorien Mortalität, Mortalität / Morbidität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität der RCT HERO 32
Tabelle 4-4: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Relugolix: Binäre Analysen der nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte zu der Kategorie Sicherheit der RCT HERO 33
Tabelle 4-5: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Relugolix: TTE- und binäre Analysen der supportiven Endpunkte zu der Kategorie Morbidität der RCT HERO 34
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von RCT 40
Tabelle 4-7: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte 51
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation hinsichtlich der (Studien-)Behandlung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-17: Patientenzahl der (Teil-)Populationen der Studie HERO 84
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
Tabelle 4-19: Matrix der nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-20: Matrix der supportiven Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89

Tabelle 4-21: Übersicht der Darstellung der (Teil-)Populationen der Studie HERO 90
Tabelle 4-22: mITT- und Safety-Population 90
Tabelle 4-23: Operationalisierung des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkts „Gesamtüberleben“ 94
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-25: Ergebnisse der TTE-Analyse für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population) 95
Tabelle 4-26: Operationalisierung des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkts „MACE“ 97
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „MACE" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
Tabelle 4-28: Ergebnisse der TTE-Analysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Kombinierter Endpunkt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population) 99
Tabelle 4-29: Ergebnisse der TTE-Analysen für die Einzelkomponenten des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkts „MACE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population) 103
Tabelle 4-30: Supportive Zuordnung der Kardiovaskulären Ereignisse, die zum Tod führen, nach PT und Verbatim 108
Tabelle 4-31: Operationalisierung des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkts „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ 109
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-33: Ergebnisse der TTE-Analysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) „Verschlechterung der EQ-5D VAS um 15 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population) 111
Tabelle 4-34: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) „Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population) 113
Tabelle 4-35: Operationalisierung des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkts „Symptomatik (EORTC QLQ-C30)“ 116
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117
Tabelle 4-37: Ergebnisse der TTE-Analysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population) 118

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population) 128

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population) 129

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population) 131

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Atemnot aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population) 133

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Appetitlosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population) 134

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population) 136

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population) 138

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population) 139

Tabelle 4-46: Operationalisierung des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkts „Symptomatik (EORTC QLQ-PR25)“ 150

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-PR25)" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151

Tabelle 4-48: Ergebnisse der TTE-Analysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population) 152

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im

Vergleich zu Baseline“ der Skala Miktionsbeschwerden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population) 158

Tabelle 4-50: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Darmfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)..... 159

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Nebenwirkungen der Hormontherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population) 161

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Inkontinenzhilfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)..... 163

Tabelle 4-53: Operationalisierung des supportiven Endpunkts „Testosteronkonzentration“ 169

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den supportiven Endpunkt „Testosteronkonzentration" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171

Tabelle 4-55: Ergebnisse der TTE-Analysen für den supportiven Endpunkt „Testosteronkonzentration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population) 172

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Responder-Analyse für den supportiven Endpunkt „Testosteronkonzentration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population) 173

Tabelle 4-57: Operationalisierung des supportiven Endpunkts „PSA-Ansprechrate“..... 180

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PSA-Ansprechrate" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Responder-Analyse für den supportiven Endpunkt „PSA-Ansprechrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population) 181

Tabelle 4-60: Operationalisierung des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“..... 182

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184

Tabelle 4-62: Ergebnisse der TTE-Analysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population) 184

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala globaler Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population) 192

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population) .. 193

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population) 195

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)..... 197

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population) .. 198

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)..... 200

Tabelle 4-69: Operationalisierung des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25)“..... 208

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 209

Tabelle 4-71: Ergebnisse der TTE-Analysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)..... 210

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala sexuelle Aktivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)..... 213

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Sexualfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)..... 214

Tabelle 4-74: Operationalisierung des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“..... 219

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 222

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Responder-Analyse für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Sicherheit „Gesamtrate jeglicher UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population)..... 223

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Responder-Analyse für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Sicherheit „Häufige jegliche UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population) 223

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Responder-Analyse für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Sicherheit „Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population)..... 235

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Responder-Analyse für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Sicherheit „Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population) 235

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Responder-Analyse für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Sicherheit „Gesamtrate der SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population)..... 237

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Responder-Analyse für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Sicherheit „Häufige SUE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population)..... 238

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Responder-Analyse für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Sicherheit „Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population)..... 239

Tabelle 4-83: Deskriptive Darstellung der UE, die zur Absetzung der Studienmedikation führten nach SOC und PT (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population) 240

Tabelle 4-84 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen..... 246

Tabelle 4-85: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie HERO 248

Tabelle 4-86: Darstellung der Subgruppenergebnisse mit Interaktionstermen < 0,05 in patientenrelevanten Endpunkten der TTE-Analysen 256

Tabelle 4-87: Darstellung der Subgruppenergebnisse mit Interaktionstermen < 0,05 in Sicherheitsendpunkten 259

Tabelle 4-88: Darstellung der Subgruppenergebnisse mit Interaktionstermen < 0,05 in supportiven Endpunkten der TTE-Analysen..... 261

Tabelle 4-89: Darstellung der Subgruppenergebnisse mit Interaktionstermen < 0,05 in supportiven Endpunkten der Responder-Analysen 263

Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 288

Tabelle 4-91: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 288

Tabelle 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 289

Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 289

Tabelle 4-94: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... 289

Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 291

Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 292
Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 292
Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 292
Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 294
Tabelle 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 295
Tabelle 4-101: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Relugolix: TTE-Analysen der nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte zu den Kategorien Mortalität, Mortalität / Morbidität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität der RCT HERO 298
Tabelle 4-102: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Relugolix: Binäre Analysen der nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte zu der Kategorie Sicherheit (Gesamtraten und häufige SUE nach SOC und PT mit signifikanten Effektschätzern) der RCT HERO 299
Tabelle 4-103: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Relugolix: TTE- und binäre Analysen der supportiven Endpunkte zu der Kategorie Morbidität der RCT HERO 300
Tabelle 4-104: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 305
Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HERO (MVT-601-3201) 324
Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HERO (MVT-601-3201) 351

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 96

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 96

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Hauptanalyse des kombinierten Endpunkts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Teilpopulation b)) 101

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Sensitivitätsanalyse des kombinierten Endpunkts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Teilpopulation b)) 101

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Hauptanalyse des kombinierten Endpunkts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Gesamtpopulation) 102

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Sensitivitätsanalyse des kombinierten Endpunkts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Gesamtpopulation) 102

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot für die Einzelkomponente des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Jegliches Ereignis, das zum Tod führt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Teilpopulation b)) 104

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Plot für die Einzelkomponente des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Kardiovaskuläres Ereignis, das zum Tod führt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Teilpopulation b)) 105

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot für die Einzelkomponente des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Nichttödlicher Myokardinfarkt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Teilpopulation b)) 105

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Plot für die Einzelkomponente des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Teilpopulation b)) 106

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Plot für die Einzelkomponente des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Jegliches Ereignis, das zum Tod führt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Gesamtpopulation) 106

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot für die Einzelkomponente des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Kardiovaskuläres Ereignis, das zum Tod führt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Gesamtpopulation) 107

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot für die Einzelkomponente des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Nichttödlicher Myokardinfarkt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Gesamtpopulation) 107

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot für die Einzelkomponente des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Gesamtpopulation) 108

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) „Verschlechterung der EQ-5D VAS um 15 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 112

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Plot für nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) „Verschlechterung der EQ-5D VAS um 15 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 112

Abbildung 4-18: Darstellung der „Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline“ für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 115

Abbildung 4-19: Darstellung der „Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline“ für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 115

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 120

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 120

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 121

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Atemnot aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 121

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Appetitlosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 122

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 122

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))..... 123

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 123

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 124

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 124

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 125

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Atemnot aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 125

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Appetitlosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 126

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 126

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 127

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 127

Abbildung 4-36: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Fatigue für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 142

Abbildung 4-37: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Schmerz für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 142

Abbildung 4-38: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Übelkeit und Erbrechen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 143

Abbildung 4-39: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Atemnot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 143

Abbildung 4-40: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Appetitlosigkeit für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 144

Abbildung 4-41: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Schlaflosigkeit für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 144

Abbildung 4-42: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Diarrhoe für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 145

Abbildung 4-43: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Obstipation für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 145

Abbildung 4-44: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Fatigue für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 146

Abbildung 4-45: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Schmerz für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 146

Abbildung 4-46: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Übelkeit und Erbrechen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 147

Abbildung 4-47: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Atemnot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)..... 147

Abbildung 4-48: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Appetitlosigkeit für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)..... 148

Abbildung 4-49: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Schlaflosigkeit für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)..... 148

Abbildung 4-50: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Diarrhoe für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)..... 149

Abbildung 4-51: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Obstipation für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)..... 149

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Miktionsbeschwerden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))..... 153

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Darmfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))..... 154

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Nebenwirkungen der Hormontherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))..... 154

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Inkontinenzhilfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))..... 155

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Miktionsbeschwerden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)..... 155

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Darmfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 156

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Nebenwirkungen der Hormontherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 156

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Inkontinenzhilfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 157

Abbildung 4-60: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Miktitionsbeschwerden für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 165

Abbildung 4-61: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Darmfunktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 165

Abbildung 4-62: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Nebenwirkungen der Hormontherapie für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 166

Abbildung 4-63: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Inkontinenzhilfe für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 166

Abbildung 4-64: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Miktitionsbeschwerden für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 167

Abbildung 4-65: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Darmfunktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 167

Abbildung 4-66: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Nebenwirkungen der Hormontherapie für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 168

Abbildung 4-67: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Inkontinenzhilfe für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt

Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)..... 168

Abbildung 4-68: Verlauf der Testosteronkonzentration während der Studie HERO der Teilpopulation b)..... 175

Abbildung 4-69: Verlauf der Testosteronkonzentration während der Studie HERO der Gesamtpopulation..... 175

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Plot für den supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))..... 176

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Plot für den supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale profunde Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))..... 176

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Plot für den supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Anhaltende Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))..... 177

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Plot für den supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Anhaltende profunde Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))..... 177

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Plot für den supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 178

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Plot für den supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale profunde Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 178

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Plot für den supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Anhaltende Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 179

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Plot für den supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Anhaltende profunde Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 179

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ des globalen Gesundheitszustands aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))..... 186

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))..... 186

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 187

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 187

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 188

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 188

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ des globalen Gesundheitszustands aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 189

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 189

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 190

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 190

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 191

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des

EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 191

Abbildung 4-90: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala globaler Gesundheitsstatus für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 202

Abbildung 4-91: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala körperliche Funktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 202

Abbildung 4-92: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Rollenfunktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 203

Abbildung 4-93: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala kognitive Funktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 203

Abbildung 4-94: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala emotionale Funktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 204

Abbildung 4-95: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala soziale Funktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 204

Abbildung 4-96: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala globaler Gesundheitsstatus für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 205

Abbildung 4-97: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala körperliche Funktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 205

Abbildung 4-98: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Rollenfunktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt

gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 206

Abbildung 4-99: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala kognitive Funktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 206

Abbildung 4-100: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala emotionale Funktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 207

Abbildung 4-101: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala soziale Funktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 207

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala sexuelle Aktivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 211

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Sexualfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 211

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala sexuelle Aktivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 212

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Sexualfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 212

Abbildung 4-106: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala sexuelle Aktivität für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 217

Abbildung 4-107: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Sexualfunktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt

gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) ... 217

Abbildung 4-108: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala sexuelle Aktivität für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) ... 218

Abbildung 4-109: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Sexualfunktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) ... 218

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe PSA-Konzentration < 20 ng/ml zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) „Verschlechterung der EQ-5D VAS um 15 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) ... 264

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe PSA-Konzentration ≥ 20 ng/ml zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) „Verschlechterung der EQ-5D VAS um 15 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) ... 265

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe PSA-Konzentration < 20 ng/ml zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Miktionsbeschwerden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) ... 265

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe PSA-Konzentration ≥ 20 ng/ml zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Miktionsbeschwerden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) ... 266

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Region II Taiwan / Japan / China – 11,25 mg 3-Monatsdepotsuspension zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Miktionsbeschwerden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) ... 266

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Region II Restliche Länder – 22,5 mg 3-Monatsdepotsuspension zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Miktionsbeschwerden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) ... 267

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe PSA-Konzentration < 20 ng/ml zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Inkontinenzhilfe aus

RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 267

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe PSA-Konzentration ≥ 20 ng/ml zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Inkontinenzhilfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 268

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Ethnie Nichthispanisch oder Nichtlatino zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 268

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Ethnie Hispanisch oder Latino zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 269

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe PSA-Konzentration < 20 ng/ml zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 269

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe PSA-Konzentration ≥ 20 ng/ml zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 270

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Ethnie Nichthispanisch oder Nichtlatino zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 270

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Ethnie Hispanisch oder Latino zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 271

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Ethnie Nichthispanisch oder Nichtlatino zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Sexualfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 271

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Ethnie Hispanisch oder Latino zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala

Sexualfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 272

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Abstammung Weiß zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 272

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Abstammung Schwarz / Afroamerikanisch zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 273

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Abstammung Asiatisch zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 273

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Abstammung Andere zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 274

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Gleason-Score < 8 zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 274

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Gleason-Score ≥ 8 zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 275

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Ethnie Nichthispanisch oder Nichtlatino zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale profunde Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 275

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Ethnie Hispanisch oder Latino zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale profunde Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 276

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Abstammung Weiß zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale profunde Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 276

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Abstammung Schwarz / Afroamerikanisch zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale profunde Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) 277

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Abstammung Asiatisch zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale profunde Kastration“ aus RCT

mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) ... 277

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Abstammung Andere zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale profunde Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b)) ... 278

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Alter ≤ 75 zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) ... 278

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Alter > 75 zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) ... 279

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe PSA-Konzentration < 20 ng/ml zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) ... 279

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe PSA-Konzentration ≥ 20 ng/ml zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) ... 280

Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe PSA-Konzentration < 20 ng/ml zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) ... 280

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe PSA-Konzentration ≥ 20 ng/ml zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) ... 281

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Ethnie Nichthispanisch oder Nichtlatino zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) ... 281

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Ethnie Hispanisch oder Latino zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala

Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 282

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Ethnie Nichthispanisch oder Nichtlatino zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 282

Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Ethnie Hispanisch oder Latino zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 283

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Region I Nord- und Südamerika zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 283

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Region I Europa zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 284

Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Region I Asien und restliche Welt zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 284

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Gleason-Score < 8 zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 285

Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Gleason-Score ≥ 8 zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 285

Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Testosteronkonzentration < 250 ng/dl zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale profunde Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 286

Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Testosteronkonzentration ≥ 250 ng/dl zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale profunde Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation) 286

Abbildung 4-155: Patientenfluss der Studie HERO – Primäre Analyse nach [44] 348

Abbildung 4-156: Patientenfluss der Studie HERO – Finale Analyse nach [40] 349

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body-Mass-Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CRFS	Castration Resistance-Free Survival
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EORTC QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire
EQ-5D	EuroQol-5-Dimension
fHSPC	Fortgeschrittenes, hormonsensitives Prostatakarzinom
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
GnRH	Gonadoliberin (Gonadotropin Releasing Hormone)
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
IWRS	Interactive Voice / Web Recognition System
KI	Konfidenzintervall
M[0;1;X]	Fernmetastasen nach TNM-Klassifizierung (0 = nein; 1 = ja, X = nicht beurteilbar)
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mHSPC	Metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom
MID	Minimal Important Difference
mITT	Modifizierte Intention-To-Treat
MMRM	Mixed-Effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl aller berücksichtigten Patienten
n	Anzahl der Patienten mit einem Ereignis
N[0;1;X]	Lymphknotenmetastasen nach TNM-Klassifizierung (0 = nein; 1 = ja; X = nicht beurteilbar)

Abkürzung	Bedeutung
NC	Nicht berechnet
NCI	National Cancer Institute
OR	Odds Ratio
PRO	Patient Reported Outcome
PSA	Prostataspezifisches Antigen
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Study
RD	Risk Difference
RR	Risk Ratio
SD	Standard Deviation
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T[0–4;X]	Tumorausdehnung nach TNM-Klassifizierung (Grad 0 bis 4; X = nicht beurteilbar)
TREND	Transparent Reporting of Evaluation with Non-Randomized Design
TTE	Time-To-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analog Scale
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Das vorliegende Dossier dient der Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Relugolix zur Behandlung des fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinoms (fHSPC) bei erwachsenen Männern im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Der Zusatznutzen soll anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien „Mortalität“, „Morbidität“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Sicherheit“, die in randomisierten, kontrollierten Studien erhoben wurden, gezeigt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legt keine einheitliche zVT zur Behandlung des fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinoms fest, sondern definiert 5 Teilpopulationen in diesem Anwendungsgebiet, für die jeweils eine eigene zVT bestimmt wurde (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.1) [1].

Datenquellen

Konform mit der Modulvorlage wurde eine systematische Literatur- und Registersuche durchgeführt. Diese identifizierte alle verfügbaren randomisierten, kontrollierten Studien (Randomized Controlled Studies (RCT)) mit dem Wirkstoff Relugolix bei Patienten mit einem fHSPC. Als einzige nutzenbewertungsrelevante Studie konnte die offene, multinationale Phase-III-Studie MVT-601-3201 (HERO) ermittelt werden. Diese enthält Patienten, die den Teilpopulationen b) und d1) zugeordnet werden können. Für die Teilpopulation b) wurde als zVT die konventionelle Androgendeprivationstherapie (ADT) und somit die medikamentöse ADT mittels Gonadoliberin (GnRH)-Rezeptor-Agonisten / -Antagonisten oder die Orchiektomie als chirurgische ADT oder 150 mg Bicalutamid täglich als zVT bestimmt. Somit ist die zVT der Teilpopulation b) im Rahmen der Studie mit dem GnRH-Rezeptor-Agonisten Leuprorelin als Kontrollintervention korrekt umgesetzt, der für Population d1) notwendige indirekte Vergleich aus medizinischen Gründen dagegen nicht durchgeführt. Somit liegt ausschließlich für Population b) Evidenz vor, die für die Nutzenbewertung relevant ist. Basierend auf dieser Studie wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Relugolix gegenüber der zVT im vorliegenden Dossier für Patienten mit einem nichtmetastasierten fHSPC, die für eine lokale Therapie nicht geeignet sind, abgeleitet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien, auf denen die Auswahl der nutzenbewertungsrelevanten RCT basierte, sind in Tabelle 4-1 aufgeführt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von RCT

	E	Einschlusskriterium[1]	A	Ausschlusskriterium
Population	1	Erwachsene Männer mit einem fHSPC	1	Population nicht wie unter E1 definiert
Intervention	2	Relugolix – Dosierungsschema laut Fachinformation von Orgovyx® [2]	2	Intervention nicht wie unter E2 definiert

	E	Einschlusskriterium[1]	A	Ausschlusskriterium
Endpunkte	3	Es wurde mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit berichtet	3	Es wurde kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
Studientyp	4	RCT	4	Es handelt sich nicht um eine RCT
Studiendauer	5	Keine Einschränkungen	5	Keine Einschränkungen
Publikationstyp	6	Studienbericht, Volltextpublikation, ausführliche Ergebnisdarstellungen im Studienregister verfügbar	6	Kein Studienbericht, keine Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellungen im Studienregister verfügbar

[1] In dem vorliegenden Dossier wird auf das Einschlusskriterium „Komparator“ zur Identifizierung relevanter Studien verzichtet, da vom G-BA für jede der 5 Teilpopulationen eine eigene zVT definiert wurde. Stattdessen wird in einem zweiten Schritt geprüft, inwieweit sich Patienten aus identifizierten Studien einer Teilpopulation zuordnen lassen und ob die spezifische zVT für diese Patienten korrekt umgesetzt ist.

ADT: Androgendeprivationstherapie; fHSPC: fortgeschrittenes, hormonsensitives Prostatakarzinom; RCT: Randomized Controlled Study

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Für die Studie HERO und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse gemäß der Verfassungsordnung des G-BA bewertet. Eine detaillierte Darstellung der Studie erfolgt gemäß der Anforderung der Modulvorlage mittels des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials (CONSORT)-Statements. Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Relugolix basiert auf Time-To-Event-(TTE-), binären und kontinuierlichen Analysen der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation b) und supportiv der Gesamtpopulation der Studie HERO zu den in Tabelle 4-2 gelisteten Endpunkten.

Tabelle 4-2: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Kategorie	Endpunkte
Mortalität	• Gesamtüberleben
Mortalität /Morbidität	• MACE
Morbidität	• Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) • Symptomatik - EORTC QLQ-C30 - EORTC QLQ-PR25 <u>Supportive Endpunkte</u> • Testosteronkonzentration - Initiale Kastration (Testosteronserumkonzentration < 50 ng/dl) - Initiale profunde Kastration (Testosteronserumkonzentration < 20 ng/dl) - Anhaltende Kastration (Testosteronserumkonzentration < 50 ng/dl)

Kategorie	Endpunkte
	- Anhaltende profunde Kastration (Testosteronserumkonzentration < 20 ng/dl) - Wiederanstieg der Testosteronkonzentration auf ≥ 50 ng/dl • PSA-Ansprechrate
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EORTC QLQ-C30 - EORTC QLQ-PR25
Sicherheit	• Unerwünschte Ereignisse
EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: EuroQol-5-Dimension; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; PSA: prostataspezifisches Antigen; VAS: Visual Analog Scale	

Es werden regelhaft keine zusätzlichen Sensitivitätsanalysen durchgeführt, da die im Dossier enthaltenen Auswertungen und Analysen weitgehend im Studienprotokoll präspezifiziert waren und als valide einzuschätzen sind. Lediglich für den Endpunkt Major Adverse Cardiovascular Event (MACE) wurde neben der Analyse des kombinierten, präspezifizierten Endpunkts, der die Einzelkomponenten jegliches Ereignis, das zum Tod führt, nichttödlicher Myokardinfarkt und nichttödliche Blutungen des zentralen Nervensystems (ZNS) und zerebrovaskuläre Erkrankungen einschließt, eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Dabei wurde die Einzelkomponente „Kardiovaskuläres Ereignis, das zum Tod führt“ anstelle „Jegliches Ereignis, das zum Tod führt“ für MACE berücksichtigt, sodass die Robustheit dieses Endpunkts mit einer stärker kardiovaskulären Definition von MACE bestätigt wird.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Festlegung des G-BA hinsichtlich des fHSPC resultiert in 5 Teilpopulationen mit jeweils eigener zVT (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.1) [1]. Bei der systematischen Literaturrecherche konnte mit der Studie HERO eine Studie identifiziert werden, die alle geforderten Einschlusskriterien erfüllte. In dieser Studie sind Patienten enthalten, die der Teilpopulation b) oder der Teilpopulation d1) zugeordnet werden können. Da für die Teilpopulation d1) die festgelegte zVT innerhalb der Studie nicht umgesetzt wurde und ein indirekter Vergleich aus medizinischen Gründen nicht durchgeführt wurde, liegt ausschließlich Evidenz für die Teilpopulation b) vor. Somit handelt es sich bei der Teilpopulation b) 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 4-3 enthält die Zusammenfassung der nutzenbewertungsrelevanten TTE-Analysen und Tabelle 4-4 die Zusammenfassung zur Sicherheit. Die Ergebnisse der supportiven Endpunkte zur Morbidität sind in Tabelle 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-3: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Relugolix: TTE-Analysen der nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte zu den Kategorien Mortalität, Mortalität / Morbidität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität der RCT HERO

	Teilpopulation b) Relugolix (N = 427) vs. Leuprorelin (N = 213)		**Gesamtpopulation** Relugolix (N = 717) vs. Leuprorelin (N = 357)	
	HR [95-%-KI]	**p-Wert**	**HR [95-%-KI]**	**p-Wert**
Mortalität				
Gesamtüberleben	0,363 [0,081; 1,624]	0,1848	0,692 [0,330; 1,451]	0,3296
Mortalität / Morbidität				
MACE				
Hauptanalyse des kombinierten Endpunkts	0,223 [0,077; 0,641]	**0,0054**	0,539 [0,298; 0,974]	**0,0405**
Sensitivitätsanalyse des kombinierten Endpunkts	0,196 [0,061; 0,625]	**0,0059**	0,434 [0,217; 0,868]	**0,0184**
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]	**0,0496**
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]	**0,0127**	0,217 [0,067; 0,705]	**0,0110**
Morbidität				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)				
Verschlechterung der EQ-5D VAS um 15 %	0,8884 [0,647; 1,220]	0,4648	0,8982 [0,711; 1,135]	0,3689
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %				
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]	**0,0066**
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]	**0,0255**	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

	Teilpopulation b) Relugolix (N = 427) vs. Leuprorelin (N = 213)		**Gesamtpopulation** Relugolix (N = 717) vs. Leuprorelin (N = 357)	
	HR [95-%-KI]	**p-Wert**	**HR [95-%-KI]**	**p-Wert**
Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) – Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %				
Skala – Miktionsbeschwerden	1,3288 [0,975; 1,811]	0,0718	1,3074 [1,024; 1,669]	**0,0314**
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
Skala – Inkontinenzhilfe	0,6320 [0,366; 1,091]	0,0997	0,8095 [0,526; 1,247]	0,3378
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %				
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
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) – Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %				
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 beschrieben. 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 4-4: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Relugolix: Binäre Analysen der nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte zu der Kategorie Sicherheit der RCT HERO

	Teilpopulation b) Relugolix (N = 427) vs. Leuprorelin (N = 213)		**Gesamtpopulation** Relugolix (N = 717) vs. Leuprorelin (N = 357)	
	RR [95-%-KI]	**p-Wert**	**RR [95-%-KI]**	**p-Wert**
Sicherheit				
Gesamtraten				
Gesamtrate jeglicher UE	0,983 [0,942; 1,025]	0,5052	1,002 [0,966; 1,039]	0,9025
Gesamtrate der schweren UE	0,912 [0,625; 1,331]	0,6438	0,967 [0,747; 1,253]	0,8055

	Teilpopulation b) Relugolix (N = 427) vs. Leuprorelin (N = 213)		**Gesamtpopulation** Relugolix (N = 717) vs. Leuprorelin (N = 357)	
	RR [95-%-KI]	**p-Wert**	**RR [95-%-KI]**	**p-Wert**
(CTCAE-Grad ≥ 3)“				
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 MACE-Ereignisse der Sensitivitätsanalyse	0,862 [0,523; 1,419]	0,5669	0,894 [0,632; 1,264]	0,5424
Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE	5,986 [0,784; 45,731]	0,0703	12,946 [1,764; 95,013]	**0,0003**
Häufige SUE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer				
SOC: Erkrankungen des Nervensystems; PT: jeglicher	-	-	0,290 [0,115; 0,731]	**0,0114**
Details zur Operationalisierung der Endpunkte, der binären Analysen und der Berechnung der Effektschätzer sind in Abschnitt 4.3.1.3.6.1 beschrieben. 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 4-5: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Relugolix: TTE- und binäre Analysen der supportiven Endpunkte zu der Kategorie Morbidität der RCT HERO

	Teilpopulation b) Relugolix (N = 427) vs. Leuprorelin (N = 213)		**Gesamtpopulation** Relugolix (N = 717) vs. Leuprorelin (N = 357)	
Morbidität – supportive Endpunkte (TTE-Analysen)[1]				
	HR [95-%-KI]	**p-Wert**	**HR [95-%-KI]**	**p-Wert**
Testosteronkonzentration – TTE-Analysen				
Initiale Kastration	12,626 [9,881; 16,133]	< **0,0001**	11,189 [9,275; 13,499]	< **0,0001**
Initiale profunde Kastration	4,146 [3,434; 5,004]	< **0,0001**	4,494 [3,877; 5,209]	< **0,0001**
Anhaltende Kastration	0,343 [0,177; 0,665]	**0,0016**	0,309 [0,185; 0,517]	< **0,0001**
Anhaltende profunde Kastration	0,548 [0,397; 0,757]	**0,0003**	0,458 [0,354; 0,593]	< **0,0001**
Morbidität – supportive Endpunkte (binäre Analysen)				
	RR [95-%-KI]	**p-Wert**	**RR [95-%-KI]**	**p-Wert**
Testosteronkonzentration				
Wiederanstieg der Testosteronkonzentration	18,752 [8,173; 43,023]	< **0,0001**	16,091 [8,385; 30,878]	< **0,0001**
PSA-Ansprechrate				

	Teilpopulation b) Relugolix (N = 427) vs. Leuprorelin (N = 213)		**Gesamtpopulation** Relugolix (N = 717) vs. Leuprorelin (N = 357)	
PSA-Ansprechrate	5,329 [3,833; 7,409]	< **0,0001**	3,513 [2,893; 4,265]	< **0,0001**

[1] 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.

Details zur Operationalisierung der Endpunkte, der Time-To-Event- und der binären Analysen und der Berechnung der Effektschätzer sind in Abschnitt 4.3.1.3.4.1 und 4.3.1.3.4.2 beschrieben.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PSA: prostataspezifische Antigen RR: Risk Ratio; TTE: Time-To-Event

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 [3-8]. Aufgrund dessen stellt das vorliegende Dossier den Endpunkt MACE dar, der in der präspezifizierten Operationalisierung die Einzelkomponenten „Jegliches Ereignis, das zum Tod führt“, „Nichttödlicher Myokardinfarkt“ und „Nichttödliche Blutungen des 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.

Endpunktkategorie Morbidität

Insgesamt konnten keine eindeutigen positiven oder negativen Effekte von Relugolix gegenüber Leuprorelin bezüglich 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, 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 sich des Weiteren an dem signifikant höheren Anteil an Patienten mit einer PSA-Ansprechrate bei der Behandlung mit Relugolix verglichen mit Leuprorelin.

Somit liegt für alle Auswertungen der supportiven Endpunkte „Testosteronkonzentration“ und „PSA-Ansprechrate“ 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 TTE-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-Monatsdepots 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 Verzerrung aufgrund des Vergleichs einer oralen Applikation mit einer 3-Monatsdepot-fomulierung, sodass dieser Aspekt des Endpunkts „Sicherheit“ nicht aussagekräftig ist. Für die Gesamtpopulation besteht somit ebenfalls ein vergleichbares Sicherheitsprofil von Relugolix und Leuprorelin.

Subgruppen

Die Auswertung dieser Endpunkte beinhaltet Analysen der präspezifizierten und post hoc definierten Subgruppen. Diese Subgruppenanalysen 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.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das vorliegende Dossier dient der Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Relugolix zur Behandlung des fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinoms (fHSPC) bei erwachsenen Männern im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Der Zusatznutzen soll anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien „Mortalität“, „Morbidität“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Sicherheit“, die in randomisierten, kontrollierten Studien erhoben wurden, gezeigt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legt keine einheitliche zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zur Behandlung des fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinoms fest, sondern definiert 5 Teilpopulationen in diesem Anwendungsgebiet, für die jeweils eine eigene zVT bestimmt wurde (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.1) [1].

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Kriterien für den Ein- und Ausschluss relevanter Studien für einen direkten Vergleich

Geeignete Studien, die mithilfe der folgenden Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert wurden, dienten der Beantwortung der unter Abschnitt 4.2.1 genannten Fragestellung.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von RCT

	E	Einschlusskriterium[1]	A	Ausschlusskriterium
Population	1	Erwachsene Männer mit einem fHSPC	1	Population nicht wie unter E1 definiert
Intervention	2	Relugolix – Dosierungsschema laut Fachinformation von Orgovyx® [2]	2	Intervention nicht wie unter E2 definiert
Endpunkte	3	Es wurde mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit berichtet	3	Es wurde kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
Studientyp	4	RCT	4	Es handelt sich nicht um eine RCT
Studiendauer	5	Keine Einschränkungen	5	Keine Einschränkungen
Publikationstyp	6	Studienbericht, Volltextpublikation, ausführliche Ergebnisdarstellungen im Studienregister verfügbar	6	Kein Studienbericht, keine Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellungen im Studienregister verfügbar

[1] In dem vorliegenden Dossier wird auf das Einschlusskriterium „Komparator“ zur Identifizierung relevanter Studien verzichtet, da vom G-BA für jede der 5 Teilpopulationen eine eigene zVT definiert wurde. Stattdessen wird in einem zweiten Schritt geprüft, inwieweit sich Patienten aus identifizierten Studien einer Teilpopulation zuordnen lassen und ob die spezifische zVT für diese Patienten korrekt umgesetzt ist.

ADT: Androgendeprivationstherapie; fHSPC: fortgeschrittenes, hormonsensitives Prostatakarzinom; RCT: Randomized Controlled Study

Begründung der gewählten Einschlusskriterien

Population

Das gewählte Einschlusskriterium ergibt sich aus der Fachinformation für Orgovyx®, nach der die Behandlung mit Relugolix für erwachsene Männer mit einem fHSPC vorgesehen ist [2]. Ob die Patientenpopulation einer der vom G-BA festgelegten 5 Teilpopulationen zugeordnet werden kann, wird in einem zweiten Schritt geprüft.

Intervention

Das gewählte Einschlusskriterium ergibt sich aus der Fachinformation für Orgovyx®. Danach sollte mit einer Initialdosis von 360 mg am ersten Tag begonnen und anschließend die Behandlung mit einer täglichen 120-mg-Dosis fortgeführt werden [2].

Komparator

Bei den Kriterien zum Ein- und Ausschluss von relevanten randomisierten, kontrollierten Studien (Randomized Controlled Studies (RCT)) für einen direkten Vergleich von Relugolix mit der festgelegten zVT bei der Behandlung des fHSPC wurde auf das Kriterium „Komparator“ verzichtet, da vom G-BA für jede der 5 Teilpopulationen eine eigene zVT definiert wurde. Stattdessen wird in einem zweiten Schritt geprüft, inwieweit sich Patienten aus identifizierten Studien einer Teilpopulation zuordnen lassen und ob die spezifische zVT für diese Patienten korrekt umgesetzt ist.

Endpunkte

Hinweise zur Patientenrelevanz von Endpunkten aus den Kategorien „Mortalität“; „Morbidität“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und / oder „Sicherheit“ ergeben sich aus früheren Bewertungsverfahren des G-BA sowie im Anwendungsgebiet Prostatakarzinom etablierten und akzeptierten Endpunkten [9-11].

Studientyp

Das gewählte Einschlusskriterium ergibt sich aufgrund der methodischen und ethisch vertretbaren Durchführbarkeit von RCT im Anwendungsgebiet Prostatakarzinom. Dabei handelt es sich um Studien mit der höchsten Evidenzstufe.

Studiendauer

Bezüglich der Studiendauer wurden aufgrund der Indikation keine einschränkenden Kriterien gewählt.

Publikationstyp

Nur ausführliche Berichte enthalten die detaillierten Daten, Auswertungen und Informationen zur Methodik, die eine valide Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Aufgrund dessen werden ausschließlich Studienberichte, Volltextpublikationen und ausführliche Ergebnisdarstellungen im Studienregister berücksichtigt.

Die genannten Kriterien dienen der Identifizierung von Studien, die mithilfe eines direkten Vergleichs das Ausmaß des Zusatznutzens von Relugolix bei der Behandlung des fHSPC ermöglichen. Im vorliegenden Dossier wird die Festlegung des G-BA umgesetzt und der Zusatznutzen von Relugolix in jeder der 5 Teilpopulationen untersucht. 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 Gonadoliberin (Gonadotropin Releasing Hormone, GnRH)-Rezeptor-Agonisten, -Antagonisten 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. Trotz der Einwände setzt die Accord Healthcare GmbH im vorliegenden Dossier die Festlegung des G-BA um und untersucht den Zusatznutzen von Relugolix in jeder der 5 Teilpopulationen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die

Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ erfolgte am 03.08.2022. Die Recherche wurde nicht bezüglich des Zeitpunktes der Veröffentlichung eingeschränkt. Allerdings sollten nur RCT mithilfe eines validierten RCT-Filters identifiziert werden [12]. Die datenbankspezifischen Suchstrategien sind in Anhang 4-A aufgeführt. Abschnitt 4.3.1.1.2 stellt die relevanten Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche dar, während die ausgeschlossenen Studien in Anhang 4-C dokumentiert sind.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine Recherche in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) erfolgte am 03.08.2022. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dokumentiert. Abschnitt 4.3.1.1.3 stellt die relevanten Ergebnisse der Recherche dar, während die ausgeschlossenen Studien in Anhang 4-D gelistet sind.

Mithilfe der Suche im Clinical-Data-Portal der EMA sowie im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) am 24.08.2022 sollten im Anschluss ergänzende Einträge und Ergebnisberichte der relevanten Studien zur Beurteilung des Zusatznutzens von Relugolix identifiziert werden. Dabei wurde sowohl nach der Studie (HERO) als auch nach dem Wirkstoff (Relugolix, Orgovyx®, TAK-385) gesucht.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Am 03.08.2022 erfolgte auf der Internetseite des G-BA die Suche nach ergänzenden vorliegenden Daten zur Studienmethodik und -ergebnissen der im Literaturrechercheprozess als nutzenbewertungsrelevant identifizierten Studien. Dabei wurde sowohl nach der Studie (HERO) als auch nach dem Wirkstoff (Relugolix, Orgovyx®, TAK-385) gesucht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Über Ein- oder Ausschluss der durch Literatur- und Registersuche ermittelten Treffer entschieden 2 Personen unabhängig voneinander anhand der in Tabelle 4-6 aufgeführten Kriterien. Falls eine auf den Titel und Abstract basierende Bewertung nicht möglich war, wurde die Studie nach Sichtung des Volltextes ein- oder ausgeschlossen. Wichen die prüfenden Personen in ihrer Bewertung voneinander ab, wurde dies diskutiert und bei einem fehlenden Konsens eine dritte Person zurate gezogen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für jede eingeschlossene Studie und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse gemäß der Verfassungsordnung des G-BA bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

- Sonstige Aspekte auf Studienebene

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial wurde gemäß der Verfahrensordnung als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann mit einer großen Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse der Studie relevant verzerrt sind. Dementsprechend liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann.

Nach der Einschätzung des Verzerrungspotenzials der gesamten Studie in „niedrig“ oder „hoch“ mithilfe der unter A zusammengefassten Aspekte erfolgt die Zuordnung eines niedrigen oder hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für jeden Endpunkt separat anhand der unter B zusammengefassten Aspekte. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

Dem Anhang 4-F können die Bewertungsbögen, auf denen diese Einstufungen basieren, entnommen werden. Außerdem finden sich in Abschnitt 4.3.1.3 die geforderten Kurzfassungen der Einschätzung des Verzerrungspotenzials von den Studienergebnisse des jeweiligen Endpunkts.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das vorliegende Dossier basiert auf den Ergebnissen von randomisierten und kontrollierten Studien. Die Darstellung aller Detailinformationen zum Studiendesgin und den Ergebnissen anhand der Angaben im Studienbericht erfolgt in den vorgegebenen Tabellen und Modulen des Dossiers. Während das Design und die Durchführung der Studie in der vorgegebenen Tabelle (Item 2b–14b) im Anhang 4-E nach den Vorgaben von CONSORT dokumentiert wird, beinhaltet der Abschnitt 4.3.1.3 die Auswertung der Studienergebnisse.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Patientencharakteristika

Die folgenden demografischen und krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika sollen die Patienten der zu berücksichtigenden Studie beschreiben.

Demografische Baseline-Charakteristika

- Alter
- Abstammung
- Ethnie
- Geografische Region
- Größe
- Body-Mass-Index (BMI)
- Vorgeschichte: Alkoholkonsum
- Vorgeschichte: Rauchen

Krankheitsspezifische Baselinie-Charakteristika

- Klinisches Krankheitsbild
- Krankheitsstadium
- Tumorstadium
- Stadium der umgebenden Lymphknoten
- Fernmetastasierung
- Gleason-Score
- ECOG-Performance-Status
- Prostataspezifisches Antigen (PSA)-Konzentration
- Testosteronkonzentration

Medizinische Vorgeschichte

- Zeit seit der initialen Diagnose Prostatakarzinom
- Vorherige Therapie

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 3 Abs. 1 und 2, 5. Kapitel der Verfassungsordnung des G-BA dienen die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten bezüglich Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit (siehe Tabelle 4-7) der Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens.

Tabelle 4-7: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Kategorie	**Endpunkte**
Mortalität	• Gesamtüberleben
Mortalität /Morbidität	• MACE
Morbidität	• Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) • Symptomatik - EORTC QLQ-C30 - EORTC QLQ-PR25 <u>Supportive Endpunkte</u> • Testosteronkonzentration - Initiale Kastration (Testosteronserumkonzentration < 50 ng/dl) - Initiale profunde Kastration (Testosteronserumkonzentration < 20 ng/dl) - Anhaltende Kastration (Testosteronserumkonzentration < 50 ng/dl) - Anhaltende profunde Kastration (Testosteronserumkonzentration < 20 ng/dl) - Wiederanstieg der Testosteronkonzentration auf ≥ 50 ng/dl • PSA-Ansprechrate
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EORTC QLQ-C30 - EORTC QLQ-PR25
Sicherheit	• Unerwünschte Ereignisse
EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: EuroQol-5-Dimension; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; PSA: prostataspezifisches Antigen; VAS: Visual Analog Scale	

Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte

Im Folgenden werden Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der eingeschlossenen Endpunkte beschrieben.

Mortalität

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Überlebens der Patienten ist bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen ein herausragendes Therapieziel [13]. Somit handelt sich bei dem

Gesamtüberleben in der Indikation Prostatakarzinom um einen anerkannten patientenrelevanten Endpunkt.

Operationalisierung

Die Erhebung des Gesamtüberlebens erfolgte im gesamten Studienzeitraum und somit in der Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Validität

Aufgrund der zweifelsfreien Feststellung des Ereignisses und somit fehlender methodischer Unschärfen handelt es sich bei dem Gesamtüberleben um einen validen Endpunkt.

Mortalität / Morbidität

Major Adverse Cardiovascular Events

Patientenrelevanz

Der kombinierte Major Adverse Cardiovascular Event (MACE)-Endpunkt setzt sich aus Einzelkomponenten aus den Bereichen Mortalität, Schlaganfall und Herzinfarkt zusammen und wurde bereits in früheren Verfahren der Nutzenbewertung vom G-BA als patientenrelevant anerkannt (z. B. [14-16]). Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste krebsunabhängige Todesursache bei Prostatakarzinom-Patienten dar und die ADT erhöht nachgewiesen das kardiovaskuläre Risiko [3-8]. Somit ist die Patientenrelevanz ebenfalls in der Indikation Prostatakarzinom gegeben.

Operationalisierung

Die Erhebung von MACE erfolgte im Rahmen der sicherheitsrelevanten Ereignisse und somit bis einschließlich 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung. Bei diesem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der die Ereignisse Mortalität, nichttödlicher Myokardinfarkt und nichttödliche Blutungen des zentralen Nervensystems (ZNS) und zerebrovaskuläre Erkrankungen einschließt.

Validität

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) weist in seinen Allgemeinen Methoden explizit auf die Verwendung von kombinierten Endpunkten zur Ableitung des Zusatznutzens hin und nennt die Zusammenfassung der Endpunkte Mortalität, Schlaganfall und Herzinfarkt als mögliches Beispiel. Bei der Darstellung eines kombinierten Endpunkts müssen dabei die Effekte der Intervention auf die einzelnen Komponenten gleichgerichtet sein und die Einzelkomponenten müssen separat beschrieben und präsentiert werden [17]. Die Einzelkomponenten sind jeweils für den Patienten spürbare und relevante Ereignisse. Der kombinierte MACE-Endpunkt war präspezifiziert und wurde objektiv ohne subjektive Einschätzung des Prüfarztes beurteilt. Somit ist insgesamt von einer hohen Validität auszugehen.

Morbidität

Gesundheitszustand anhand der EuroQol-5-Dimension Visual Analog Scale

Patientenrelevanz

Der allgemeine, krankheitsübergreifende und standardisierte Fragebogen EuroQol-5-Dimension (EQ-5D) umfasst die Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen / körperliche Beschwerden und Angst / Niedergeschlagenheit und dient der Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands. Eine deskriptive Beschreibung dieser 5 Dimensionen und eine Visual Analog Scale (VAS), anhand derer die Patienten den Gesundheitszustand quantifizieren, bilden die 2 Komponenten des EQ-5D. Während die deskriptive Beschreibung nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt wird, wurde die VAS des EQ-5D vom G-BA bereits in früheren Beschlüssen im Anwendungsgebiet Prostatakarzinom als patientenrelevant anerkannt (z. B. [9, 10]).

Operationalisierung

Die Erhebung der EQ-5D VAS von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) erfolgte an Baseline (Tag 1), Woche 5, Woche 13, Woche 25, Woche 37, Woche 49 und der Visite beim 30-Tage-Safety-Follow-up. Für das vorliegende Dossier wird auf Basis der aktualisierten Modulvorlage eine Minimal Important Difference (MID) von 15 Punkten gewählt, die genau 15 % der Skalenspannweite entspricht.

Validität

Aufgrund der regelmäßigen und einheitlichen Erhebung der EQ-5D VAS zur Messung des patientenberichteten Gesundheitszustands ist eine hohe Validität gegeben. Weiterhin stellt die gewählte MID mit hinreichender Sicherheit eine spürbare und somit patientenrelevante Veränderung dar.

Symptomatik anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30

Patientenrelevanz

Bei onkologischen Indikationen dient der Fragebogen European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ)-C30 als anerkanntes, validiertes Messinstrument zur Erfassung der Funktionalität und der Symptomatik der Patienten [18]. In früheren Beschlüssen des G-BA zu onkologischen Verfahren wurden die Symptomskalen Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Diarrhoe sowie Obstipation des EORTC QLQ-C30 als patientenrelevant in der Kategorie „Morbidität“ anerkannt (z. B. [19-21]).

Operationalisierung

Die Erhebung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erfolgte an Baseline (Tag 1), Woche 5, Woche 13, Woche 25, Woche 37, Woche 49 und der Visite beim 30-Tage-Safety-Follow-up. Die Patienten schätzten ihre einzelnen Symptome mithilfe der Werteskala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) Punkten ein. Durch eine lineare Transformation dieser Punkte

ergab sich eine Skala von 0–100 für jede einzelne Symptomskala. Eine erhöhte Punktzahl der jeweiligen Skala weist somit auf eine Verschlechterung der Symptomatik hin. Für das vorliegende Dossier wird auf Basis der aktualisierten Modulvorlage eine MID von 15 Punkten gewählt, die genau 15 % der Skalenspannweite entspricht.

Validität

Es handelt sich um einen validierten und etablierten Fragebogen für onkologische Erkrankungen [22]. Zusätzlich ist durch die regelmäßige und einheitliche Erhebung eine hohe Validität sichergestellt. Weiterhin stellt die gewählte MID mit hinreichender Sicherheit eine spürbare und somit patientenrelevante Veränderung dar.

Symptomatik anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire PR25

Patientenrelevanz

Mithilfe des Kernfragebogens EORTC QLQ-C30 werden die Symptome erhoben, die allgemein mit onkologischen Erkrankungen assoziiert sind. Das Modul PR25 des EORTC QLQ dient der Erfassung von prostatakarzinomspezifischen Symptomen und ist somit eine Ergänzung des Kernfragebogens für das Anwendungsgebiet Prostatakarzinom. In früheren Beschlüssen des G-BA zu Verfahren aus diesem Anwendungsgebiet wurden die Symptomskalen Miktionsbeschwerden, Darmfunktion, Nebenwirkungen der Hormontherapie und Inkontinenzhilfe als patientenrelevant in der Kategorie „Morbidität“ anerkannt, sofern eine kombinierte Erhebung mit dem Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 erfolgt (z. B. [20, 23]).

Operationalisierung

Die Erhebung der Symptomskalen des EORTC QLQ-PR25 erfolgte an Baseline (Tag 1), Woche 5, Woche 13, Woche 25, Woche 37, Woche 49 und der Visite beim 30-Tage-Safety-Follow-up. Die Patienten schätzten ihre einzelnen Symptome mithilfe einer Skala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) Punkten ein. Durch eine lineare Transformation dieser Punkte ergab sich eine Skala von 0–100 für jede einzelne Symptomskala. Eine erhöhte Punktzahl der jeweiligen Skala weist somit auf eine Verschlechterung der Symptomatik hin. Für das vorliegende Dossier wird auf Basis der aktualisierten Modulvorlage eine MID von 15 Punkten gewählt, die genau 15 % der Skalenspannweite entspricht.

Validität

Der EORTC QLQ-PR25 ist als prostatakarzinomspezifische Ergänzung zum onkologischen EORTC-QLQ-C30-Fragebogen validiert [24]. Zusätzlich ist durch die regelmäßige und einheitliche Erhebung eine hohe Validität sichergestellt. Weiterhin stellt die gewählte MID mit hinreichender Sicherheit eine spürbare und somit patientenrelevante Veränderung dar.

Morbidität – supportive Endpunkte

Testosteronkonzentration

Relevanz

Die ADT zur Behandlung des Prostatakarzinoms hat eine Suppression der Testosteronkonzentration auf < 50 ng/dl als Ziel [25]. Die Senkung der Testosteronkonzentration auf dieses Kastrationsniveau weist auf die Wirksamkeit des Medikaments hin und besitzt daher eine therapiesteuernde Wirkung. Da die Abwesenheit von Testosteron zu einer Inhibition des Tumorwachstums führt [25-28], bedeutet eine frühere initiale Kastration einen rascheren Therapiebeginn und einen Vorteil für den Patienten.

Das angestrebte Kastrationsniveau von < 50 ng/dl ergab sich aus der unteren Nachweisgrenze früherer Testosteron-Assays. Viele GnRH-Rezeptor-Agonisten erreichen diese historische Grenze, können aber ein Kastrationsniveau von < 20 ng/dl (profunde Kastration) im Gegensatz zur Orchiektomie nicht bewirken. Dabei haben Patienten mit einer profunden Kastration verglichen mit Patienten mit einer Testosteronkonzentration von 20–50 ng/dl ein geringeres Risiko ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom, Metastasen oder ein biochemisches Rezidiv zu entwickeln oder aufgrund des Prostatakarzinoms zu versterben [29-32]. Somit stellt die Suppression der Testosteronkonzentration sowohl auf < 50 ng/dl als auch auf < 20 ng/dl aus Sicht des G-BA keinen patientenrelevanten, klinisch jedoch bedeutsamen Endpunkt dar, der daher supportiv dargestellt wird.

Neben der Suppression hat ebenfalls der Wiederanstieg der Testosteronkonzentration nach Behandlungsende eine therapiesteuernde Wirkung, da eine langanhaltende Testosteronsuppression u. a. zu sexuellen Funktionsstörungen, Anomalien des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, Verlust der Knochenmineraldichte, psychischen und kognitiven Dysfunktionen und kardiovaskulären Ereignissen führen kann [6, 33-37]. Ein schneller Wiederanstieg der Testosteronkonzentration nach Absetzen der Behandlung kann somit die kastrationsbedingten Nebenwirkungen reduzieren. Daher handelt es sich bei einem schnellen Wiederanstieg der Testosteronkonzentration auf ≥ 50 ng/dl nach Behandlungsende um einen klinisch bedeutsamen Endpunkt, der supportiv dargestellt wird.

Operationalisierung

Jeweils auf Basis der genannten Schwellenwerte von < 50 ng/dl bzw. < 20 ng/dl wurde die initiale (profunde) Kastration, die anhaltende (profunde) Kastration sowie der Wiederanstieg der Testosteronkonzentration nach Ende der Behandlung ausgewertet. Während bei der initialen (profunden) Kastration der gesamte Behandlungszeitraum betrachtet wurde, war die Testosteronkonzentration ab der 5. Behandlungswoche bis zum Behandlungsende bei der anhaltenden (profunden) Kastration von Bedeutung.

Validität

Da es sich bei der Testosteronkonzentration um einen Laborparameter handelt, der zu präspezifizierten Zeitpunkten standardisiert erhoben wurde, ist von einer hohen Validität der Analysen auszugehen.

Prostataspezifisches-Antigen-Ansprechrate

Relevanz

PSA ist der bekannteste Tumormarker des Prostatakarzinoms und eine erhöhte PSA-Konzentration ist ein Anzeichen für ein gesteigertes Progressionsrisiko [38]. Dementsprechend gilt eine 50%ige PSA-Reduktion als Marker für das Ansprechen auf eine Therapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms [39]. Aus Sicht des G-BA handelt es sich bei der PSA-Ansprechrate nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt. Aufgrund der klinischen Bedeutsamkeit wird die PSA-Ansprechrate supportiv dargestellt.

Operationalisierung

Ein PSA-Ansprechen lag vor, wenn die PSA-Konzentration sowohl an Woche 3 Tag 1 (Tag 15) als auch an Woche 5 Tag 1 (Tag 29) mindestens 50 % niedriger als der PSA-Wert zu Baseline war.

Validität

Da es sich bei der PSA-Konzentration um einen Laborparameter handelt, der zu präspezifizierten Zeitpunkten standardisiert erhoben wurde, ist von einer hohen Validität der Analysen auszugehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30

Patientenrelevanz

Bei onkologischen Indikationen dient der Fragebogen EORTC QLQ-C30 als anerkanntes, validiertes Messinstrument zur Erfassung der Funktionalität und der Symptomatik der Patienten [18]. In früheren Beschlüssen des G-BA wurden der globale Gesundheitszustand und die Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ als patientenrelevant anerkannt (z. B. [19-21]).

Operationalisierung

Die Erhebung des „Globalen Gesundheitszustand“ und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erfolgte an Baseline (Tag 1), Woche 5, Woche 13, Woche 25, Woche 37, Woche 49 und der Visite beim 30-Tage-Safety-Follow-up. Die Patienten schätzten ihre jeweiligen Funktionen mithilfe der Werteskala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) Punkten ein. Ihren globalen Gesundheitsstatus gaben die Patienten in einer 7-Punkte-Skala von 1 („sehr schlecht“) bis 7 („exzellent“) an. Durch eine lineare Transformation dieser Punkte ergab sich eine Skala von 0–100 für jede einzelne Funktionsskala. Eine geringere Punktzahl der jeweiligen Skala weist somit auf eine Verschlechterung der Funktionalität bzw. des globalen Gesundheitszustands hin. Für das vorliegende Dossier wird auf Basis der aktualisierten Modulvorlage eine MID von 15 Punkten gewählt, die genau 15 % der Skalenspannweite entspricht.

Validität

Es handelt sich um einen validierten und etablierten Fragebogen für onkologische Erkrankungen [22]. Zusätzlich ist durch die regelmäßige und einheitliche Erhebung eine hohe Validität sichergestellt. Weiterhin stellt die gewählte MID mit hinreichender Sicherheit eine spürbare und somit patientenrelevante Veränderung dar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire PR25

Patientenrelevanz

Mithilfe des Kernfragebogens EORTC QLQ-C30 wird die Funktionalität erhoben, die allgemein mit onkologischen Erkrankungen assoziiert ist. Das Modul PR25 des EORTC QLQ dient der Erfassung von prostatakarzinomspezifischen Funktionen und ist somit eine Ergänzung des Kernfragebogens für das Anwendungsgebiet Prostatakarzinom. In früheren Beschlüssen des G-BA zu Verfahren aus diesem Anwendungsgebiet wurden die Funktionsskalen sexuelle Aktivität und Sexualfunktion des prostatakarzinomspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-PR25 in der Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ als patientenrelevant anerkannt, sofern eine kombinierte Erhebung mit dem Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 erfolgt (z. B. [20, 23]).

Operationalisierung

Die Erhebung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-PR25 erfolgte an Baseline (Tag 1), Woche 5, Woche 13, Woche 25, Woche 37, Woche 49 und der Visite beim 30-Tage-Safety-Follow-up. Die Patienten schätzten ihre einzelnen Funktionen mithilfe einer Skala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) Punkten ein. Durch eine lineare Transformation dieser Punkte ergab sich eine Skala von 0–100 für jede einzelne Funktionsskala. Eine geringere Punktzahl der jeweiligen Skala weist somit auf eine Verschlechterung der Funktionalität hin. Für das vorliegende Dossier wird auf Basis der aktualisierten Modulvorlage eine MID von 15 Punkten gewählt, die genau 15 % der Skalenspannweite entspricht.

Validität

Der EORTC QLQ-PR25 ist als prostatakarzinomspezifische Ergänzung zum onkologischen EORTC-QLQ-C30-Fragebogen validiert [24]. Zusätzlich ist durch die regelmäßige und einheitliche Erhebung eine hohe Validität sichergestellt. Weiterhin stellt die gewählte MID mit hinreichender Sicherheit eine spürbare und somit patientenrelevante Veränderung dar.

Sicherheit

Patientenrelevanz

Bei der Darstellung der Nebenwirkungen einer Therapie handelt es sich im einen wesentlichen und gleichberechtigten Bestandteil der Nutzenbewertung [17]. Somit werden Endpunkte der Kategorie „Sicherheit“ als patientenrelevant angesehen.

Operationalisierung

Unabhängig von der Assoziation mit der Studienbehandlung wurde das Auftreten eines jeglichen unerwünschten medizinischen Ereignisses bei den Studienteilnehmern im Zeitraum des Behandlungsbeginns bis 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation erfasst. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.0 diente der Kodierung und National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 der Beurteilung des Schweregrads der unerwünschten Ereignisse (UE). Die Kategorie „Sicherheit“ umfasste folgende Endpunkte, deren detaillierte Operationalisierung in Abschnitt 4.3.1.3.6.1 beschrieben ist:

- Gesamtrate jeglicher UE
- Häufige jegliche UE nach System Organ Class nach MedDRA (SOC) und Preferred Terms nach MedDRA (PT)
- Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT
- Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)
- Häufige SUE nach SOC und PT
- Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE
- Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT

Validität

Eine hohe Validität wird durch eine einheitliche Kodierung und Schweregrad-Bestimmung mittels MedDRA bzw. NCI CTCAE gewährleistet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurde nur eine Studie für die vorliegende Fragestellung identifiziert, die alle Einschlusskriterien erfüllte. Aufgrund dessen konnte keine Meta-Analyse zur Zusammenfassung mehrerer Studien durchgeführt werden.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es werden regelhaft keine zusätzlichen Sensitivitätsanalysen durchgeführt, da die im Dossier enthaltenen Auswertungen und Analysen weitgehend im Studienprotokoll präspezifiziert waren und als valide einzuschätzen sind. Lediglich für den Endpunkt MACE wurde neben der Analyse des kombinierten, präspezifizierten Endpunkts, der die Einzelkomponenten jegliches Ereignis, das zum Tod führt, nichttödlicher Myokardinfarkt und nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen einschließt, eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Dabei wurde die Einzelkomponente „Kardiovaskuläres Ereignis, das zum Tod führt“ anstelle „Jegliches Ereignis, das zum Tod führt“ für MACE berücksichtigt, sodass die Robustheit dieses Endpunkts mit einer stärker kardiovaskulären Definition von MACE bestätigt wird.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.7).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im vorliegenden Dossier werden sowohl a priori als auch post hoc definierte Subgruppen-analysen dargestellt.

Das Studienprotokoll der für die Nutzenbewertung geeigneten Studie HERO präspezifiziert folgende Subgruppenanalysen [40]:

- Alter (≤ 75 Jahre vs. > 75 Jahre)
- Geografische Region (Nord- und Südamerika vs. Europa vs. Asien und die restliche Welt)
- Geografische Region (Nordamerika vs. Andere Regionen)
- Geografische Region (Asien [Japan, Korea, China und Taiwan] vs. Andere Regionen)
- Ethnie (Hispanisch oder Latino vs. Nichthispanisch oder Nichtlatino)
- Abstammung (Weiß vs. Schwarz / Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere)
- Vorhandensein eines metastasierten Prostatakarzinoms – Einschätzung nach Interactive Voice / Web Recognition System (IWRS) (Ja vs. Nein)
- Vorhandensein eines metastasierten Prostatakarzinoms – Einschätzung nach Case Report Form (CRF), wenn die Abweichung zum IWRS größer als 5 % ist (Ja vs. Nein)

- Präsentation des klinischen Krankheitszustands (Biochemisches oder klinisches Rezidiv vs. Neudiagnostiziertes metastasiertes Prostatakarzinom vs. Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom)
- Gleason-Score zu Studienbeginn (< 8 vs. ≥ 8)
- Testosteronkonzentration bei Baseline (< 250 ng/dl vs. ≥ 250 ng/dl)
- PSA-Konzentration bei Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)

Für das vorliegende Dossier wurden folgende Subgruppenanalysen nicht durchgeführt, da keine Erkenntnisse zur Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix im deutschen Versorgungskontext daraus gewonnen werden:

- Geografische Region (Nordamerika vs. Andere Regionen)
- Geografische Region (Asien [Japan, Korea, China und Taiwan] vs. Andere Regionen)

Ebenso erfolgten keine Subgruppenanalyse zu:

- Vorhandensein eines metastasierten Prostatakarzinoms – Einschätzung nach IWRS (Ja vs. Nein)
- Vorhandensein eines metastasierten Prostatakarzinoms – Einschätzung nach CRF, wenn die Abweichung zum IWRS größer als 5 % ist (Ja vs. Nein)
- Präsentation des klinischen Krankheitszustands (Biochemisches oder klinisches Rezidiv vs. Neudiagnostiziertes metastasiertes Prostatakarzinom vs. Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom)

da diese a priori definierten Subgruppen als eigenständige Teilpopulationen in dem vorliegenden Dossier ausgewertet und dargestellt werden.

Ergänzend zu den a priori definierten Subgruppenanalysen wurde hinsichtlich weiterer potenzieller Effektmodifikatoren folgende post hoc definierte Subgruppenanalyse für alle betrachteten Endpunkte durchgeführt:

- Region mit abweichender Leuprorelin-Dosierung (Taiwan / Japan / China – 11,25 mg 3-Monatsdepotsuspension vs. Restliche Länder – 22,5 mg 3-Monatsdepotsuspension)

Die für die Nutzenbewertung geforderten Faktoren Alter, Zentrums- und Ländereffekte (Geografische Region, Ethnie, Abstammung) sowie Krankheitsschwere bzw. -stadium (Gleason-Score, PSA-Konzentration), werden durch die genannten Subgruppenanalysen berücksichtigt. Aufgrund der Indikation Prostatakarzinom und somit einer rein männlichen Patientenpopulation entfällt eine Subgruppenanalyse hinsichtlich des Geschlechts.

Die Analyse der Subgruppen ist äquivalent zu den Hauptanalysen der entsprechenden Endpunkte. Die daraus resultierenden p-Interaktionswerte sind in Abschnitt 4.3.1.3.7 in einer Übersicht gelistet. Eine Darstellung der detaillierten Subgruppenanalysen erfolgt ebenfalls in Abschnitt 4.3.1.3.7, wenn der p-Wert der Interaktion $p < 0,05$ in einer Subgruppe ist. Die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten der Subgruppenanalysen mit einem p-Interaktionswert > 0,05 sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Mit der Studie HERO liegt eine direkt vergleichende Studie zur Beurteilung des Zusatznutzens von Relugolix bei der Behandlung des fHSPC für die Patientenpopulation b) vor (siehe Absatz 4.3.1.1). Für einen Vergleich der Behandlung des mHSPC bei Patienten mit einem guten Allgemeinzustand und somit der Patientenpopulation d1) ist die vom G-BA festgelegte zVT (die konventionelle ADT in Kombination mit Abirateronacetat, Apalutamid, Enzalutamid oder Docetaxel) in der Studie HERO nicht umgesetzt.

Die Durchführung eines indirekten Vergleichs ist aus medizinischen Gründen abzulehnen, da die medizinische Sinnhaftigkeit eines indirekten Vergleichs von Relugolix mit einer Kombinationstherapie + ADT fraglich ist. Die Kombinationstherapie wird bei der Behandlung des mHSPC eingesetzt, da sie Vorteile gegenüber der Monotherapie mit einer konventionellen

[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

ADT zeigt. Somit soll Relugolix die bisherige konventionelle ADT, nicht jedoch eine kombinierte Therapie mit Abirateronacetat, Apalutamid, Docetaxel oder Enzalutamid ersetzen. Aus Sicht der Accord Healthcare GmbH würde somit ein adäquater Vergleich zur Ableitung eines Zusatznutzens bei der Behandlung des mHSPC mit Relugolix durch eine Kombinationstherapie mit Relugolix als ADT im Interventionsarm und einer Kombinationstherapie mit einer konventionellen ADT im Kontrollarm vorliegen. Patienten mit mHSPC wurden in der Studie HERO trotz ihres guten Allgemeinzustands nur mit einer ADT-Monotherapie behandelt, da dies zum Zeitpunkt der Planung und des Beginns der Studie die übliche Behandlungsoption für diese Patienten darstellte. Die Kombinationstherapie etablierte sich erst in den folgenden Jahren.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein", Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
HERO (MVT-601-3201, NCT03085095)	ja	nein[1]	abgeschlossen	Studienbeginn: 18.04.2017 Studienende: 26.11.2021 Datenschnitt primäre Analyse: 10.12.2019 Datenschnitt finale Analyse: 14.01.2021	• Relugolix (Initialdosis 360 mg, danach 120 mg täglich) • Leuprorelin (11,25 mg bzw. 22,5 mg[2] 3-Monatsdepotsuspension)
C27002 (NCT02083185)	ja	nein[1]	abgeschlossen	Studienbeginn: 26.03.2014 Studienende: 23.02.2017	• Relugolix (Initialdosis 320 mg, danach 80 mg täglich) • Relugolix (Initialdosis 320 mg, danach 120 mg täglich) • Leuprorelin (22,5 mg 3-Monatsdepotsuspension)
C27003 (NCT02135445)	ja	nein[1]	abgeschlossen	Studienbeginn: Juni 2014 Studienende: Dezember 2015	• Relugolix (Initialdosis 320 mg, danach 120 mg täglich) • Degarelix (80 mg 1-Monatsdepotsuspension) • Alle Studienteilnehmer erhielten nach der 12. Woche eine externe Strahlentherapie

[1] Accord Healthcare Ltd. hat 2022 die Zulassung vom Studiensponsor Myovant Sciences Ltd. übernommen.
[2] Patienten aus Japan, China und Taiwan erhielten Leuprorelin in einer Dosierung von 11,25 mg. Patienten der anderen Länder wurden mit der 22,5 mg 3-Monatsdepotsuspension behandelt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen und somit des Studienstatus in Tabelle 4-8 ist der 03.08.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
C27002	A1: Ausschluss von symptomatischen Patienten mit fortgeschrittenem (N1) oder metastasiertem (M1) Prostatakarzinom.
C27003	A1: Die Patienten sind an einem lokal begrenzten Prostatakarzinom mit intermediärem Risiko und nicht an einem fHSPC erkrankt.
fHSPC: fortgeschrittenes, hormonsensitives Prostatakarzinom	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden 9 relevante Publikationen identifiziert. Diese beziehen sich jeweils auf die Studie HERO (NCT03085095).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
HERO (MVT-601-3201, NCT03085095)	ClinicalTrials.gov NCT03085095 [41] EU Clinical Trials Register 2017-000160-15 [42] ICTRP Search Portal EUCTR2017-000160-15[1] [43]	ja	ja	abgeschlossen

[a] Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

[1] Auf der Seite https://trialsearch.who.int können bei der Eingabe der Kennnummer EUCTR2017-000160-15 die länderspezifischen Einträge von Spanien, Finnland, Großbritannien, Slowakei, Polen, Italien, Deutschland, Österreich, Belgien, Dänemark, Frankreich, Niederlande und Schweden abgerufen werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche wurde am 03.08.2022 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdaten banken identifiziert (ja/nein)**
keine relevanten Treffer				
[a] Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche wurde am 03.08.2022 durchgeführt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gespon-serte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-berichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
HERO (MVT-601-3201, NCT03085095)	ja	nein	nein	ja [40, 44]	ja [41-43]	ja [45, 46]

[a] Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

[b] Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

[c] Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

[d] Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte; supportive Endpunkte**
HERO (MVT-601-3201, NCT03085095)[1]	RCT, offen, parallel	Erwachsene Männer mit fHSPC	Leuprorelin 11,25 mg bzw. 22,5 mg[2] 3-Monatsdepot-suspension (n = 357) Relugolix 360 mg Initialdosis, danach 120 mg täglich (n = 717)	Randomisierte Behandlungsdauer: 48 Wochen 30 bzw. 90 Tage Follow-up Datenschnitt primäre Analyse[3]: 10.12.2019 Datenschnitt finale Analyse[4]: 23.09.2020	Weltweit in 155 Studienzentren mit einem Fokus auf Nord- und Südamerika, Europa und Asien 04/2017–11/2021	Primärer Endpunkt • Anhaltende Kastration Patientenrelevante sekundäre Endpunkte • Gesamtüberleben • MACE • Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) • Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und -PR25) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -PR25) • Sicherheit (UE) Supportive Endpunkte • Initiale Kastration • Initiale profunde Kastration • Anhaltende profunde Kastration • Wiederanstieg der Testosteronkonzentration • PSA-Ansprechrate

[1] Die Angaben beziehen sich auf die Gesamtpopulation der Studie. Die Einordnung der Studienteilnehmer in die Teilpopulationen a) bis d2) sowie die Charakterisierung dieser Teilpopulationen erfolgt später in diesem Abschnitt.

[2] Patienten aus Japan, China und Taiwan erhielten Leuprorelin in einer Dosierung von 11,25 mg. Patienten der anderen Länder wurden mit der 22,5 mg 3-Monatsdepotsuspension behandelt.

[3] Der primäre Datenschnitt erfolgte, nachdem alle unter dem Originalstudienprotokoll und Amendment 2 eingeschlossenen Patienten die Studie beendet hatten.

[4] Der finale Datenschnitt erfolgte, nachdem genug Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, die unter Amendment 3 eingeschlossen wurden, zusätzlich zu den Patienten des primären Datenschnitts die Studie beendet hatten und somit der Endpunkt „kastrationsresistenzfreies Überleben“ ausgewertet werden konnte.

EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: EuroQol-5-Dimension; fHSPC: fortgeschrittenes, hormonsensitives Prostatakarzinom; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; mHSPC: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: Randomized Controlled Study; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relugolix	Leuprorelin	Begleittherapie
HERO (MVT-601-3201, NCT03085095)	Orale Einnahme von 360 mg Relugolix initial am ersten Tag, danach 120 mg täglich.	Injektion einer 11,25 mg bzw. 22,5 mg[1] 3-Monats-depotsuspension von Leuprorelin alle 3 Monate Bei Testosteronanstieg in den ersten 4 Wochen der Behand-lung war eine Therapie mit einem Antiandrogen möglich. Dieser Zeitraum konnte im Ermessen des Prüfarztes verlängert werden, solange dies zur Behandlung des Testosteron Flares nötig war.	Bei einem Anstieg der PSA-Konzentration konnten die Patienten nach Bestätigung der PSA-Progression[2] mit Enzalutamid behandelt werden. Eine ergänzende Radiotherapie, Kryotherapie oder ein Hochfrequenz-ultraschall war frühestens 2 Monate nach Beginn der jeweiligen Behandlung bei den Patienten beider Gruppen möglich.

[1] Patienten aus Japan, China und Taiwan erhielten Leuprorelin in einer Dosierung von 11,25 mg. Patienten der anderen Länder wurden mit der 22,5 mg 3-Monatsdepotsuspension behandelt.

[2] Definition anhand der Richtlinien der „Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3“ [39]: Anstieg des PSA von mindestens 25 % und mindestens 2 ng/ml verglichen mit dem Nadir, der mindestens 3 Wochen später bestätigt werden musste; bei Patienten ohne Reduktion seit Baseline musste ein Anstieg des PSA ab Woche 12 von mindestens 25 % und 2 ng/dl verglichen mit Baseline gezeigt werden.

PSA: prostataspezifisches Antigen

Teilnehmer der Studie HERO können zum einen der Teilpopulation b) und zum anderen der Teilpopulation d1) zugeordnet werden (siehe „Für die Nutzenbewertung relevante Population“ auf Seite 83). Aus diesem Grund werden die Gesamtpopulation sowie die Patienten der Teilpopulation b) und der Teilpopulation d1) und ihre (Studien-)Behandlung separat in Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16 charakterisiert.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gesamtpopulation		**Teilpopulation b)**		**Teilpopulation d1)**	
	Relugolix	**Leuprorelin**	**Relugolix**	**Leuprorelin**	**Relugolix**	**Leuprorelin**
Alter in Jahren, N	717	357	427	213	290	144
Mittelwert (MW) (Standard Deviation (SD))	71,2 (7,8)	70,9 (8,1)	71,2 (7,7)	71,0 (7,6)	71,1 (8,0)	70,9 (8,7)
Median (min; max)	71,0 (48; 91)	71,0 (47; 97)	72,0 (52; 91)	71,0 (49; 97)	71,0 (48; 91)	71,0 (47; 89)
Abstammung, n (%)						
Asiatisch	157 (21,9)	88 (24,6)	94 (22,0)	51 (23,9)	63 (21,7)	37 (25,7)
Schwarz / Afroamerikanisch	34 (4,7)	16 (4,5)	21 (4,9)	12 (5,6)	13 (4,5)	4 (2,8)
Weiß	492 (68,6)	234 (65,5)	292 (68,4)	139 (65,3)	200 (69,0)	95 (66,0)
Andere	10 (1,4)	7 (2,0)	7 (1,6)	4 (1,9)	3 (1,0)	3 (2,1)
Divers	11 (1,5)	4 (1,1)	7 (1,6)	3 (1,4)	4 (1,4)	1 (0,7)
Unbekannt	13 (1,8)	8 (2,2)	6 (1,4)	4 (1,9)	7 (2,4)	4 (2,8)
Ethnie, n (%)						
Nichthispanisch / Nichtlatino	640 (89,3)	312 (87,4)	381 (89,2)	188 (88,3)	259 (89,3)	124 (86,1)
Hispanisch / Latino	64 (8,9)	37 (10,4)	37 (8,7)	22 (10,3)	27 (9,3)	15 (10,4)
Unbekannt	13 (1,8)	8 (2,2)	9 (2,1)	3 (1,4)	4 (1,4)	5 (3,5)
Geografische Region, n (%)						
Nordamerika	208 (29,0)	102 (28,6)	138 (32,3)	69 (32,4)	70 (24,1)	33 (22,9)
Südamerika	45 (6,3)	24 (6,7)	23 (5,4)	11 (5,2)	22 (7,6)	13 (9,0)
Europa	271 (37,8)	135 (37,8)	155 (36,3)	78 (36,6)	116 (40,0)	57 (39,6)
Asien	155 (21,6)	86 (24,1)	93 (21,8)	50 (23,5)	62 (21,4)	36 (25,0)
Restliche Welt	38 (5,3)	10 (2,8)	18 (4,2)	5 (2,3)	20 (6,9)	5 (3,5)
Größe [cm], N	715	357	426	213	289	144
MW (SD)	172,3 (8,2)	171,7 (7,6)	172,1 (8,4)	172,0 (7,7)	172,5 (8,0)	171,3 (7,4)
Median	172,6	172,0	172,6	172,0	172,7	170,2
(min; max)	(143; 198)	(152; 191)	(146; 197)	(152; 191)	(143; 198)	(156; 188)
BMI [kg/m^2], N	715	357	426	213	289	144
MW (SD)	27,1 (4,7)	27,5 (4,5)	27,3 (4,7)	27,8 (4,9)	26,9 (4,8)	27,1 (4,0)
Median (min; max)	26,7 (16,0; 47,6)	26,9 (18,0; 52,7)	27,0 (16,3; 47,6)	26,8 (18,0; 52,7)	26,1 (16,0; 45,3)	26,9 (18,2; 40,3)

	Gesamtpopulation		Teilpopulation b)		Teilpopulation d1)	
	Relugolix	**Leuprorelin**	**Relugolix**	**Leuprorelin**	**Relugolix**	**Leuprorelin**
Vorgeschichte: Alkoholkonsum, n (%)						
Keine	272 (37,9)	152 (42,6)	167 (39,1)	100 (46,9)	105 (36,2)	52 (36,1)
Moderate	404 (56,3)	191 (53,5)	233 (54,6)	107 (50,2)	171 (59,0)	84 (58,3)
Exzessive	41 (5,7)	14 (3,9)	27 (6,3)	6 (2,8)	14 (4,8)	8 (5,6)
Vorgeschichte: Rauchen, n (%)						
Lebenslanger Nichtraucher	304 (42,4)	146 (40,9)	184 (43,1)	97 (45,5)	120 (41,4)	49 (34,0)
Ehemaliger Raucher	339 (47,3)	174 (48,7)	200 (46,8)	99 (46,5)	139 (47,9)	75 (52,1)
Raucher	74 (10,3)	37 (10,4)	43 (10,1)	17 (8,0)	31 (10,7)	20 (13,9)
Krankheitsspezifische Charakteristika bei Studieneintritt						
Klinisches Krankheitsbild, n (%)						
Rezidiv[1]	324 (45,2)	167 (46,8)	253 (59,3)	131 (61,5)	71 (24,5)	36 (25,0)
Neudiagnostiziertes mHSPC	219 (30,5)	109 (30,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	219 (75,5)	108 (75,0)
Fortgeschrittene, lokalisierte Erkrankung[2]	174 (24,3)	81 (22,7)	174 (40,7)	81 (38,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Krankheitsstadium, n (%)						
Metastasiert	290 (40,4)	144 (40,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	290 (100,0)	144 (100,0)
Lokal fortgeschritten	192 (26,8)	96 (26,9)	192 (45,0)	96 (45,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lokal begrenzt	178 (24,8)	83 (23,2)	178 (41,7)	83 (39,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht klassifizierbar	57 (7,9)	34 (9,5)	57 (13,3)	34 (16,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tumorstadium, n (%)						
T1	74 (10,3)	36 (10,1)	60 (14,1)	23 (10,8)	14 (4,8)	13 (9,0)
T2	207 (28,9)	98 (27,5)	132 (30,9)	69 (32,4)	75 (25,9)	29 (20,1)
T3	289 (40,3)	152 (42,6)	159 (37,2)	73 (34,3)	130 (44,8)	79 (54,9)
T4	39 (5,4)	20 (5,6)	6 (1,4)	8 (3,8)	33 (11,4)	12 (8,3)
TX	107 (14,9)	51 (14,3)	69 (16,2)	40 (18,8)	38 (13,1)	11 (7,6)
Nicht vorhanden	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stadium der umgebenen Lymphknoten, n (%)						
N0	487 (67,9)	243 (68,1)	359 (84,1)	182 (85,4)	128 (44,1)	61 (42,4)
N1	201 (28,0)	102 (28,6)	58 (13,6)	29 (13,6)	143 (49,3)	73 (50,7)
NX	29 (4,0)	12 (3,4)	10 (2,3)	2 (0,9)	19 (6,6)	10 (6,9)

	Gesamtpopulation		Teilpopulation b)		Teilpopulation d1)	
	Relugolix	**Leuprorelin**	**Relugolix**	**Leuprorelin**	**Relugolix**	**Leuprorelin**
Fernmetastasierung, n (%)						
M0	427 (59,6)	213 (59,7)	427 (100,0)	213 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
M1	290 (40,4)	144 (40,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	290 (100,0)	144 (100,0)
Vorhandensein eines metastasierten Prostatakarzinoms nach IWRS, n (%)						
Nein	401 (55,9)	197 (55,2)	396 (92,7)	195 (91,5)	5 (1,7)	2 (1,4)
Ja	316 (44,1)	160 (44,8)	31 (7,3)	18 (8,5)	285 (98,3)	142 (98,6)
Gleason-Score, n (%)						
2–4	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
5–6	101 (14,1)	47 (13,2)	74 (17,3)	35 (16,4)	27 (9,3)	12 (8,3)
7	255 (35,6)	137 (38,4)	178 (41,7)	100 (46,9)	77 (26,6)	37 (25,7)
8–10	341 (47,6)	166 (46,5)	163 (38,2)	74 (34,7)	178 (61,4)	92 (63,9)
Nicht vorhanden	20 (2,8)	6 (1,7)	12 (2,8)	3 (1,4)	8 (2,8)	3 (2,1)
ECOG-Performance-Status, n (%)						
0	619 (86,3)	307 (86,0)	378 (88,5)	191 (89,7)	241 (83,1)	116 (80,6)
1	98 (13,7)	49 (13,7)	49 (11,5)	22 (10,3)	49 (16,9)	27 (18,8)
3	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
PSA-Konzentration [ng/ml], N	717	357	427	213	290	144
MW (SD)	184,6 (758,2)	188,5 (1.073,7)	28,2 (80,9)	21,1 (49,7)	414,9 (1.151,2)	436,1 (1.662,1)
Median	13,4	12,5	8,1	6,2	42,9	41,2
(min; max)	(0,2; 10.270,0)	(0,2; 17.574,0)	(0,2; 972,3)	0,2, 484,6)	(0,4; 10.270,0)	(0,2; 17.574,0)
Testosteronkonzentration [ng/dl], N	707	346	420	205	287	141
MW (SD)	436,4 (161,5)	409,0 (152,3)	445,5 (159,1)	413,4 (151,4)	423,0 (164,3)	402,7 (154,0)
Median	411,4	392,0	429,1	393,1	387,2	386,0
(min; max)	(139,5; 1.258,7)	(91,4; 1.267,1)	(141,5; 1.183,2)	(118,6; 1.267,1)	(139,5; 1.258,7)	(91,4; 894,3)

[1] Nachweis eines biochemischen (PSA) oder klinischen Rezidivs nach einer kurativen Erstbehandlung

[2] Fortgeschrittene, lokalisierte Erkrankung, deren Heilung durch eine lokale Erstbehandlung mittels eines operativen Eingriffs oder einer Bestrahlung unwahrscheinlich war

Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Anzahl Patienten in der jeweiligen ITT-Population (Gesamtpopulation: N = 717 (Relugolix) und 357 (Leuprorelin); Teilpopulation b) = 427 (Relugolix) und 213 (Leuprorelin); Teilpopulation d1) = 290 (Relugolix) und 144 (Leuprorelin).

	Gesamtpopulation		Teilpopulation b)		Teilpopulation d1)	
	Relugolix	**Leuprorelin**	**Relugolix**	**Leuprorelin**	**Relugolix**	**Leuprorelin**
ADT: Androgendeprivationstherapie; BMI: Body-Mass-Index; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IWRS: Interactive Voice / Web Recognition System; M[0,1,X]: Fernmetastasen nach TNM-Klassifizierung (0 = nein; 1 = ja; X = nicht beurteilbar); mHSPC: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom; MW: Mittelwert; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl aller Patienten mit einem Ereignis; N[0,1,X]: Lymphknotenmetastasen nach TNM-Klassifizierung (0 = nein; 1 = ja; X = nicht beurteilbar); PSA: prostataspezifisches Antigen; SD: Standard Deviation; T[0–4,X]: Tumorausdehnung nach TNM-Klassifizierung (Grad 0 bis 4; X = nicht beurteilbar)						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation hinsichtlich der (Studien-)Behandlung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gesamtpopulation		Teilpopulation b)		Teilpopulation d1)	
	Relugolix (N = 717)	**Leuprorelin (N = 357)**	**Relugolix (N = 427)**	**Leuprorelin (N = 213)**	**Relugolix (N = 290)**	**Leuprorelin (N = 144)**
Medizinische Vorgeschichte						
Zeit seit der initialen Diagnose Prostatakarzinom [Jahre]						
MW (SD)	3,20 (4,43)	3,49 (5,25)	3,76 (4,66)	4,37 (5,63)	2,42 (3,96)	2,19 (4,33)
Median	0,66	0,50	1,47	1,64	0,23	0,19
(min; max)	(0,0; 21,8)	(0,0; 30,7)	(0,0; 21,7)	(0,1; 30,7)	(0,0; 21,8)	(0,0; 23,7)
Vorherige ADT, n (%)						
Nein	631 (88,0)	324 (90,8)	367 (85,9)	191 (89,7)	264 (91,0)	133 (92,4)
Ja	86 (12,0)	33 (9,2)	60 (14,1)	22 (10,3)	26 (9,0)	11 (7,6)
Vorherige Strahlentherapie, n (%)						
Nein	507 (70,7)	257 (72,0)	290 (67,9)	141 (66,2)	217 (74,8)	116 (80,6)
Ja	210 (29,3)	100 (28,0)	137 (32,1)	72 (33,8)	73 (25,2)	28 (19,4)
Vorherige Prostatektomie, n (%)						
Nein	456 (63,6)	224 (62,7)	244 (57,1)	109 (51,2)	212 (73,1)	115 (79,9)
Ja	261 (36,4)	133 (37,3)	183 (42,9)	104 (48,8)	78 (26,9)	29 (20,1)

	Gesamtpopulation		**Teilpopulation b)**		**Teilpopulation d1)**	
	Relugolix (N = 717)	**Leuprorelin (N = 357)**	**Relugolix (N = 427)**	**Leuprorelin (N = 213)**	**Relugolix (N = 290)**	**Leuprorelin (N = 144)**
Anzahl der Patienten mit anderweitiger Behandlung des Prostatakarzinoms, n (%)	32 (4,5)	14 (3,9)	18 (4,2)	10 (4,7)	14 (4,8)	4 (2,8)
Kryotherapie	8 (1,1)	4 (1,1)	7 (1,6)	3 (1,4)	1 (0,3)	1 (0,7)
Hochfrequenzultraschall	3 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,0)	0 (0,0)
Andere	21 (2,9)	10 (2,8)	11 (2,6)	7 (3,3)	10 (3,4)	3 (2,1)
Charakteristika der Studienbehandlung						
Anzahl der Patienten, die die 48-wöchige Behandlung abgeschlossen haben, n (%)	636 (88,7)	315 (88,2)	398 (93,2)	194 (91,1)	238 (82,1)	121 (84,0)
Behandlungsdauer [Wochen]						
MW (SD)	45,5 (8,9)	45,6 (8,1)	46,5 (7,4)	46,4 (6,6)	44,1 (10,6)	44,3 (9,9)
Median (min; max)	48,0 (0,3; 51,4)	48,1 (1,1; 51,6)	48,0 (0,4; 51,4)	48,1 (9,1; 51,6)	48,0 (0,3; 50,1)	48,1 (1,1; 49,7)
Behandlungsdauer, n (%)						
≤ 4 Wochen	9 (1,3)	1 (0,3)	3 (0,7)	0 (0,0)	6 (2,1)	1 (0,7)
> 4 Wochen bis ≤ 12 Wochen	12 (1,7)	2 (0,6)	7 (1,6)	1 (0,5)	5 (1,7)	1 (0,7)
> 12 Wochen bis ≤ 24 Wochen	14 (2,0)	14 (3,9)	3 (0,7)	4 (1,9)	11 (3,8)	10 (6,9)
> 24 Wochen bis ≤ 36 Wochen	27 (3,8)	14 (3,9)	10 (2,3)	8 (3,8)	17 (5,9)	6 (4,2)
> 36 Wochen bis ≤ 48 Wochen	357 (49,8)	88 (24,6)	211 (49,4)	49 (23,0)	146 (50,3)	39 (27,1)
> 48 Wochen	298 (41,6)	238 (66,7)	193 (45,2)	151 (70,9)	105 (36,2)	87 (60,4)
Anzahl der Patienten, die die Studie abbrachen, n (%)	81 (11,3)	42 (11,8)	29 (6,8)	19 (8,9)	52 (17,9)	23 (16,0)
Hauptgründe für das Ausscheiden aus der Studie, n (%)						
Nebenwirkungen	29 (4,0)	9 (2,5)	12 (2,8)	4 (1,9)	17 (5,9)	5 (3,5)
Verstoß gegen das Protokoll	1 (0,1)	2 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,3)	1 (0,7)
Lost to Follow-Up	2 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,2)	1 (0,5)	1 (0,3)	0 (0,0)
Patientenwunsch	22 (3,1)	11 (3,1)	6 (1,4)	3 (1,4)	16 (5,5)	8 (5,6)
Entscheidung des Prüfarztes	15 (2,1)	4 (1,1)	3 (0,7)	1 (0,5)	12 (4,1)	3 (2,1)
Andere	12 (1,7)	15 (4,2)	7 (1,6)	9 (4,2)	5 (1,7)	6 (4,2)

	Gesamtpopulation		**Teilpopulation b)**		**Teilpopulation d1)**	
	Relugolix (N = 717)	**Leuprorelin (N = 357)**	**Relugolix (N = 427)**	**Leuprorelin (N = 213)**	**Relugolix (N = 290)**	**Leuprorelin (N = 144)**
Anzahl der Patienten mit Einnahme mindestens eines Antiandrogens beginnend in den ersten 4 Wochen der Studienbehandlung, n (%)	1 (0,1)	92 (25,8)	0 (0,0)	39 (18,3)	1 (0,3)	53 (36,8)
Anzahl der Patienten mit begleitender Bestrahlung, n (%)	107 (14,9)	60 (16,8)	77 (18,0)	49 (23,0)	30 (10,3)	11 (7,6)
Anzahl der Patienten mit mindestens einer begleitenden Therapie, die die PSA-Konzentration beeinflusst, n (%)	49 (6,8)	116 (32,5)	5 (1,2)	45 (21,1)	44 (15,2)	71 (49,3)
Bicalutamid	8 (1,1)	102 (28,6)	1 (0,2)	44 (20,7)	7 (2,4)	58 (40,3)
Enzalutamid	20 (2,8)	9 (2,5)	2 (0,5)	0 (0,0)	18 (6,2)	9 (6,3)
Docetaxel	17 (2,4)	11 (3,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	17 (5,9)	10 (6,9)
Sipuleucel-T	1 (0,1)	3 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	3 (2,1)
Cisplatin	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)
Etoposid	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)
Fluorouracil	2 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Flutamid	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)
Apalutamid	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
Doxubicin	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
Ifosfamid	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
Paclitaxel	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)

Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Anzahl Patienten in der jeweiligen ITT-Population.

ADT: Androgendeprivationstherapie; MW: Mittelwert; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl aller Patienten mit einem Ereignis; PSA: prostataspezifisches Antigen; SD: Standard Deviation

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Die Studie HERO (MVT-601 3201, NCT03085095) ist eine multinationale, randomisierte, offene Phase-III-Studie, die zwischen April 2017 und November 2021 weltweit in 155 Studienzentren durchgeführt wurde. Ziel war die Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von Relugolix verglichen mit Leuprorelin bei der Behandlung eines fHSPC mittels einer ADT. Die Patienten wurden im Verhältnis 2 (Relugolix) zu 1 (Leuprorelin) randomisiert, wobei nach der geografischen Region (Nord- und Südamerika, Europa oder Asien und die restlichen Regionen), dem Vorhandensein eines metastasierten Prostatakarzinoms und dem Alter bei Baseline (≤ 75 und > 75 Jahre) stratifiziert wurde. Eine Ausgewogenheit der beiden Studienarme hinsichtlich der demografischen Charakteristika und der medizinischen Vorgeschichte konnte mittels der IWRS-basierten Randomisierungsmethode erreicht werden (siehe Tabelle 4-15).

Studienzeitraum

Spätestens 4 Wochen nach der Eingangsuntersuchung wurden die Patienten randomisiert und die 48-wöchige Behandlung mit der Studienmedikation begonnen (Tag 1). Neben dieser Baseline-Visite wurden die Patienten an 13 weiteren Zeitpunkten, am Ende der Studienbehandlung (Woche 49 Tag 1 / Tag 337) sowie 30 Tage danach in der Safety-Follow-up-Visite untersucht.

Für die Studie HERO waren keine Interimsanalysen oder Datenschnitte präspezifiziert und vorgesehen. Allerdings ergaben sich durch das 3. Amendment des Studienprotokolls und den Einschluss von weiteren Patienten mit einem mHSPC 2 Datenschnitte mit den Bezeichnungen „primäre Analyse“ und „finale Analyse“. Die primäre Analyse beinhaltet dabei alle Patienten, die unter dem Originalprotokoll und dem 2. Amendment eingeschlossen worden sind. Der Datenbankschluss für die primäre Analyse war der 10.12.2019. Die finale Analyse umfasst neben den Patienten der primären Analyse zusätzlich alle Patienten, die basierend auf das 3. Amendment die Studie begonnen und bis zum 05.08.2020 abgeschlossen haben. Der Datenbankschluss der finalen Analyse war der 23.09.2020.

In dem vorliegenden Dossier wird nur die finale Analyse berücksichtigt. Da die Patienten der primären Analyse ebenfalls in der finalen Analyse enthalten sind und alle Patienten vor dem

Datenbankschluss der primären Analyse in die Studie eingeschlossen worden sind, ergäbe sich aus der ergänzenden Darstellung der primären Analyse kein Erkenntnisgewinn.

Studienpopulation

Männer mit einem Mindestalter von 18 Jahren, histologisch oder zytologisch bestätigtem Adenokarzinom der Prostata und einer Eignung für eine mindestens einjährig andauernde ADT konnten in die Studie aufgenommen werden. Zudem musste einer der folgenden klinischen Parameter erfüllt werden:

1. Nachweis eines biochemischen (PSA) oder klinischen Rezidivs nach einer kurativen Erstbehandlung.
2. Neudiagnostiziertes mHSPC.
3. Fortgeschrittene, lokalisierte Erkrankung, deren Heilung durch eine lokale Erstbehandlung unwahrscheinlich ist.

Von insgesamt 1.545 überprüften Patienten wurden 1.078 Patienten randomisiert und 1.074 behandelt, wobei 717 Patienten Relugolix und 357 Patienten Leuprorelin erhielten. Diese werden im Folgenden den vom G-BA festgelegten Teilpopulationen zugeordnet.

Für die Nutzenbewertung relevante Population

Die Festlegung des G-BA hinsichtlich des fHSPC resultiert in 5 Teilpopulationen mit jeweils eigener zVT (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.1) [1]. Somit ist zu prüfen, inwieweit die Patienten aus der Studie HERO einer dieser Teilpopulationen zugeordnet werden können. Zunächst ist dabei festzustellen, dass die Patienten bei Studieneinschluss nach Meinung des Prüfarztes Kandidat für eine einjährige ADT zur Behandlung des fHSPC waren, nicht für eine lokale Therapie geeignet waren und innerhalb der ersten 2 Studienmonate keine Chemotherapie oder Operation benötigen würden.

Daher können in Übereinstimmung mit den Ausführungen des G-BA aus dem Beratungsgespräch [1] Patienten mit den folgenden Merkmalen der Teilpopulation b) zugeordnet werden:

- Patienten mit dem Nachweis eines biochemischen (PSA) oder klinischen Rezidivs nach einer kurativen Erstbehandlung ohne Fernmetastasen

  und

- Patienten mit fortgeschrittener, lokalisierter Erkrankung, deren Heilung durch eine lokale Erstbehandlung unwahrscheinlich ist.

Die verbleibenden Patienten der Studie HERO mit einem neudiagnostizierten mHSPC oder mit einem Rezidiv, das Fernmetastasen gebildet hat, sind aufgrund des guten Allgemeinstatus (ECOG-Status 0 oder 1) in Übereinstimmung mit der Sicht des G-BA der Teilpopulation d1) zuzuordnen [1].

Vereinfachend erfolgte die Zuordnung der Studienteilnehmer anhand ihres Stadiums der Fernmetastasierung: alle Patienten, die bei Studienbeginn keine Fernmetastasen aufwiesen und somit Stadium M0 waren, bildeten Teilpopulation b) und alle Patienten mit Fernmetastasen und somit Stadium M1 sind in Teilpopulation d1) enthalten (siehe Tabelle 4-17).

Tabelle 4-17: Patientenzahl der (Teil-)Populationen der Studie HERO

Populationsbezeichnung	Stadium der Fernmetastasierung zu Studienbeginn	Patientenzahl
Teilpopulation b) der Studie HERO	M0: keine Fernmetastasen	Relugolix, N = 427 Leuprorelin, N = 213
Gesamtpopulation der Studie HERO	M0 und M1	Relugolix, N = 717 Leuprorelin, N = 357
Teilpopulation d1) der Studie HERO	M1: Fernmetastasen	Relugolix, N = 290 Leuprorelin, N = 144

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die Berücksichtigung der Teilpopulationen im Rahmen der Nutzenbewertung ist die korrekte Umsetzung der zVT in der Studie notwendig.

- Der G-BA legt als zVT für die Teilpopulation b) eine konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid fest. Als konventionelle Androgendeprivation bestimmt der G-BA im Beratungsgespräch die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Rezeptor-Agonisten oder -Antagonisten. Zur Umsetzung einer medikamentösen Kastration im Rahmen einer konventionellen Androgendeprivation wurden die Wirkstoffe Buserelin, Leuprorelin, Goserelin, Triptorelin als GnRH-Rezeptor-Agonisten und Degarelix als GnRH-Rezeptor-Antagonist als geeignet erachtet. In der Studie HERO wurden die Patienten im Kontrollarm mit Leuprorelin behandelt, sodass die zVT für die Teilpopulation b) korrekt umgesetzt wurde.

- Für die Teilpopulation d1) bestimmt der G-BA eine Kombinationstherapie bestehend aus einer konventionellen ADT und Apalutamid, Enzalutamid oder Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon. Bei Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC war zudem die Kombination aus konventioneller ADT und Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon möglich. Zum Zeitpunkt der Planung der Studie HERO waren die Wirkstoffe Enzalutamid und Apalutamid noch nicht zugelassen und eine Kombinationstherapie zur Behandlung des mHSPC nicht allgemein verbreitet. Daher wurden die Patienten mit einem mHSPC in der Studie HERO mit einer ADT-Monotherapie behandelt. Somit wurde die zVT bei der Teilpopulation d1) in der Studie HERO nicht korrekt umgesetzt. Ein indirekter Vergleich für diese Teilpopulation wurde aus medizinischen Gründen nicht in Betracht gezogen.

Zusammenfassend enthält die Studie HERO Patienten, die den Teilpopulationen b) und d1) zugeordnet werden können. Die zVT der Teilpopulation b) ist im Rahmen der Studie dabei

korrekt umgesetzt, der für Population d1) notwendige indirekte Vergleich aus medizinischen Gründen abzulehnen. Somit liegt ausschließlich für Population b) Evidenz vor, die für die Nutzenbewertung relevant ist. Daher verzichtet die Accord Healthcare GmbH auf die Einreichung von einzelnen Modulen 4 für jede Teilpopulation. Das vorliegende Modul 4 stellt neben den Ergebnissen der Teilpopulation b) ergänzend die Daten der Gesamtpopulation der Studie HERO dar. Die Ergebnisse der Teilpopulation d1) sind dem vorliegenden Dossier der Vollständigkeit halber in dem separaten Anhang 4-G beigelegt.

Charakteristika der dargestellten Patientenpopulationen

Insgesamt weisen sowohl die Gesamtstudienpopulation als auch die für die Nutzenbewertung separat betrachtete Teilpopulation b) eine ausgewogene Randomisierung zwischen Behandlungs- und Kontrollarm auf. Dies betrifft sowohl demografische und krankheitsspezifische Charakteristika (Tabelle 4-15) als auch die medizinische Historie und die Behandlung im Studienverlauf (Tabelle 4-16).

In der Gesamtpopulation waren die Patienten sowohl im Leuprorelin- als auch im Relugolix-Behandlungsarm durchschnittlich 71 Jahre alt und kamen überwiegend aus Europa (ca. 38 %) und Nordamerika (ca. 29 %). Neben einer regionalen Vergleichbarkeit sind die Patienten der beiden Studienarme ebenfalls durch ähnliche krankheitsspezifische Merkmale gekennzeichnet. Wie Tabelle 4-15 zu entnehmen ist, ist die Verteilung der 3 für den Studieneinschluss definierten möglichen klinischen Parameter des Prostatakarzinoms zwischen den beiden Behandlungsarmen der Gesamtpopulation ausgeglichen – mit ca. 45 % wurden die meisten Patienten aufgrund eines Rezidivs nach einer kurativen Ersterkrankung in die Studie eingeschlossen. Hinsichtlich der Ausprägung des fHSPC zum Zeitpunkt des Studieneintritts bestehen zudem keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen der Gesamtpopulation: Mit ca. 47 % überwiegt jeweils der Anteil der Patienten mit einem Gleason-Score von 8–10, etwa 68 % weisen keine Lymphknotenmetastasen auf und ca. 40 % haben nachgewiesene Fernmetastasen. Zudem sind die mediane PSA- und die Testosteronkonzentration bei den Patienten der Gesamtpopulation, die mit Relugolix (PSA: 13,4 ng/ml; Testosteron: 411,4 ng/dl) und die mit Leuprorelin (PSA: 12,5 ng/ml; Testosteron: 392,0 ng/dl) behandelt wurden, vergleichbar. Wie in Tabelle 4-16 beschrieben, bestehen zudem keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer vorherigen ADT (ca. 10 %), Strahlentherapie (ca. 29 %) bzw. Prostatektomie (ca. 37 %). Diese Vergleichbarkeit des Behandlungs- und des Kontrollarms bezüglich der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika weist ebenfalls die Teilpopulation b) auf. Die Patienten dieser Teilpopulation sind in beiden Behandlungsarmen ebenfalls durchschnittlich 71 Jahre alt und kommen überwiegend aus Europa (ca. 36 %) und Nordamerika (ca. 32 %). Aufgrund der Definition der Teilpopulation b), die die Patienten mit einem mHSPC ausschließt, weichen die krankheitsspezifischen Merkmale der Teilpopulation b) von denen der Gesamtpopulation ab, sind aber weiterhin zwischen dem Behandlungs- und dem Kontrollarm vergleichbar: Mit ca. 60 % wurde die Mehrheit der Patienten aufgrund eines Rezidivs in die Studie eingeschlossen, der größte Anteil der Patienten hatte einen Gleason-Score von 7 anstelle von 8–10 bei der Gesamtpopulation und jeweils 13,6 % – und somit weniger als bei der Gesamtpopulation – wiesen Lymphknotenmetastasen

auf (siehe Tabelle 4-15). Hinsichtlich des Anteils der Vorbehandlung treten zwischen dem Relugolix- und dem Leuprorelin-Behandlungsarm nur geringfügige Unterschiede auf, da bei Relugolix etwas mehr Patienten mit einer ADT vorbehandelt worden sind (14,1 % vs. 10,3 %) und weniger eine Prostatektomie hatten (42,9 % vs. 48,8 %). Abschließend kann sowohl bei der Gesamtpopulation als auch bei der Teilpopulation b) von einer hohen Vergleichbarkeit hinsichtlich der Patientencharakteristika des Behandlungs- und des Kontrollarms ausgegangen werden.

Intervention

Aufgrund der unterschiedlichen Applikationsarten der Studienmedikation (tägliche orale Einnahme vs. Injektionen von 3-Monatsdepotsuspensionen) wurde im Rahmen der Studie HERO ein offenes Studiendesign gewählt: Die Patienten des Relugolix-Behandlungsarms nahmen am ersten Behandlungstag 360 mg Relugolix in Form von 3 Tabletten je 120 mg oral als Initialdosis ein. Daraufhin nahmen die Patienten selbstständig täglich eine Tablette und somit 120 mg Relugolix ein. Im Gegensatz dazu erhielten die Patienten des Leuprorelin-Behandlungsarms an Baseline (Tag 1), Woche 13, Woche 25 und Woche 37 und somit alle 12 Wochen eine Injektion der Leuprorelin-Depotsuspension. Diese 3-Monatsdepotsupsension wies mit Ausnahme von 3 Ländern eine Konzentration von 22,5 mg auf. In China, Japan und Taiwan betrug die Konzentration aus regulatorischen Gründen 11,25 mg. Tabelle 4-16 ist zu entnehmen, dass die mediane Behandlungsdauer unabhängig von der Population und der Behandlung 48 Wochen betrug. Außerdem weist die Studie HERO eine niedrige Abbruchquote auf. Während in der Gesamtpopulation ca. 11 % der Patienten unabhängig von der Medikation die Behandlung abbrachen, war diese Quote in der Teilpopulation b) mit 6,8 % bei Relugolix und 8,9 % bei Leuprorelin etwas niedriger. In der Gesamtpopulation wurden 25,8 % und in der Teilpopulation b) 18,3 % der mit Leuprorelin-behandelten Patienten aufgrund eines Anstiegs des Testosterons in den ersten 4 Wochen der Studienbehandlung mit einem Antiandrogen therapiert (siehe Tabelle 4-16). Dieser Zeitraum konnte im Ermessen des Prüfarztes verlängert werden, solange dies zur Behandlung des Testosteron Flares nötig war. In beiden Behandlungsarmen war bei einer nachgewiesenen PSA-Progression eine Begleittherapie mit Enzalutamid angeraten. Die PSA-Progression wurde nach den Richtlinien der „Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3“ definiert [39]: Anstieg des PSA von mindestens 25 % und mindestens 2 ng/ml verglichen mit dem Nadir, der mindestens 3 Wochen später bestätigt werden musste; bei Patienten ohne Reduktion seit Baseline musste ein Anstieg des PSA ab Woche 12 von mindestens 25 % und 2 ng/dl verglichen mit Baseline gezeigt werden. In der gesamten Studienpopulation wurden 29 Patienten (Relugolix: 20 (2,8 %); Leuprorelin: 9 (2,5 %) mit Enzalutamid behandelt, wobei mit Ausnahme von 2 Patienten alle Patienten der Teilpopulation d1) zugeordnet werden können. Insgesamt wurden (Bicalutamid ausgenommen) nur 5 Patienten in der Teilpopulation b) mit einer Therapie, die die PSA-Konzentration beeinflusst, behandelt, während die Anzahl bei der Teilpopulation d1) mit 68 Patienten deutlich höher ist (siehe Tabelle 4-16). Eine ergänzende Radiotherapie, Kryotherapie oder ein Hochfrequenzultraschall war frühestens 2 Monate nach Beginn der Behandlung bei den Patienten beider Gruppen möglich, wobei eine begleitende Bestrahlung in der Gesamtpopulation bei beiden Behandlungsarmen bei ca. 15 % der Patienten angewendet wurde. In der Teilpopulation liegt der Anteil mit 18 % bei Relugolix und 23 % bei Leuprorelin etwas

höher (siehe Tabelle 4-16). Ein Einfluss der begleitenden Therapie auf die Studienergebnisse bzw. deren Verzerrung erscheint aufgrund der vergleichbaren Anteile innerhalb der Interventions- und der Kontrollgruppe sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Teilpopulation b) unwahrscheinlich.

Studienendpunkte

Im Studienverlauf wurden diverse Endpunkte erhoben. Diese Endpunkte dienten der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Relugolix gegenüber Leuprorelin. Das Ansprechen auf die Therapie wurde sowohl durch die Bestimmung der (profunden) Kastrationsrate (Testosteron < 50 ng/dl bzw. < 20 ng/dl) als auch durch die Messung der PSA-Konzentration analysiert. Aufgrund der vergleichbaren PSA- und Testosteronkonzentrationen der Relugolix- und der Leuprorelin-Behandlungsgruppe bei Baseline (siehe Tabelle 4-15) kann von einer robusten Auswertung dieser Endpunkte ausgegangen werden. Das Gesamtüberleben und die Erhebung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität mittels verschiedener Fragebögen berücksichtigten die patientenrelevanten Auswirkungen der Therapien. Bei der Studie HERO unterscheiden sich die Beobachtungsdauern der beiden Behandlungsarme nicht voneinander: Die Zeitpunkte der Visiten und somit Messungen und Abfragen waren präspezifiziert und die mediane Behandlungsdauer bei den mit Relugolix behandelten und mit Leuprorelin behandelten Patienten war sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den Teilpopulation b) und d1) mit 48 Wochen vergleichbar (siehe Tabelle 4-16).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie HERO ist eine multinationale Studie, die in 155 Studienzentren hauptsächlich in Nord- und Südamerika, Asien und Europa durchgeführt wurde. Insgesamt nahmen 406 Patienten und somit 37,8 % der Studienpopulation in europäischen Zentren und 310 Patienten (28,9 %) in Nordamerika an der Studie teil. Der Versorgungskontext dieser Regionen ist mit dem deutschen Versorgungsstandard vergleichbar, sodass bei etwa Zweidrittel der Studienpopulation von einer Übertragbarkeit ausgegangen wird. Bei der separaten Betrachtung der Teilpopulation b) ergibt sich mit 233 in Europa behandelten Patienten (36,4 %) und 207 in Nordamerika behandelten Patienten (32,3 %) ein ähnliches Bild. Zusätzlich wies die Subgruppenanalyse nach Region keine Effektmodifikationen hinsichtlich aller patientenrelevanter Endpunkte beim Vergleich Europa vs. Nord- und Südamerika vs. Asien und die restlichen Regionen nach. Zudem entspricht das Durchschnittalter der Studienteilnehmer sowohl in der Gesamtstudienpopulation als auch in der Teilpopulation b) mit 71 Jahren dem mittleren Erkrankungsalter in Deutschland im Jahre 2018 [47], sodass auch hier eine Vergleichbarkeit gegeben ist. Das Behandlungsschema von Relugolix bei der Studie HERO mit 360 mg initial am ersten Tag und danach 120 mg täglich entspricht der in Deutschland zugelassenen Dosierung [2]. Selbiges gilt für die Behandlung mit Leuprorelin in Form von 3-Monatsdepotsuspensionen [48, 49]. Leuprorelin ist das in der Praxis am häufigsten eingesetzte Mittel zur Testosteronsuppression [50] , sodass in der Studie HERO Relugolix mit dem momentanen Standard der ADT verglichen wird. Folglich sind die Ergebnisse der Studie HERO auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz**	**Verdeckung der Gruppenzuteilung**	**Verblindung**		**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**
			Patient	**Behandelnde Personen**			
HERO	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie HERO handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-III-Studie. Die Patienten wurden unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren „Geografische Region“, „Vorhandensein eines metastasierten Prostatakarzinoms“ und „Alter bei Baseline“ im Verhältnis 2 (Relugolix) zu 1 (Leuprorelin) randomisiert. Somit liegen sowohl eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz als auch eine verdeckte Gruppenzuteilung vor. Da keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen und keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene trotz der fehlenden Verblindung der Patienten und der behandelnden Personen als niedrig eingestuft. Aufgrund des abweichenden Einflusses der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf die Verzerrung von subjektiv und objektiv erhobenen Endpunkten, wird das offene Studiendesign bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Matrix der nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Mortalität & Morbidität	Morbidität		Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit
	Gesamtüberleben	MACE	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und -PR25)	EORTC QLQ-C30 und -PR25	Unerwünschte Ereignisse[1]
HERO	ja	ja	ja	ja	ja	ja

[1] Die Kategorie „Sicherheit“ umfasste die folgenden Endpunkte: Gesamtrate jeglicher UE, häufige jegliche UE, Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Gesamtrate der SUE, häufige SUE und Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE.

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; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale

Tabelle 4-20: Matrix der supportiven Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Morbidität					
	Initiale Kastration	Initiale profunde Kastration	Anhaltende Kastration	Anhaltende profunde Kastration	Wiederanstieg der Testosteronkonzentration	PSA-Ansprechrate
HERO	ja	ja	ja	ja	ja	ja

PSA: prostataspezifisches Antigen

Für die Nutzenbewertung relevante Population

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, können die Patienten der Studie HERO abhängig vom Fernmetastasierungsstatus zu Studienbeginn den vom G-BA definierten Teilpopulationen b) und d1) zugeordnet werden. Für Patienten der Teilpopulation b) ist die zVT dabei im Rahmen der Studie HERO korrekt umgesetzt. Der für die Teilpopulation d1) notwendige indirekte Vergleich ist aus medizinischen Gründen abzulehnen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Im Folgenden werden daher die Ergebnisse für die Patienten in

Teilpopulation b) sowie ergänzend für die Gesamtpopulation der Studie HERO dargestellt. Ergebnisse der Teilpopulation d1) sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Tabelle 4-21: Übersicht der Darstellung der (Teil-)Populationen der Studie HERO

Populationsbezeichnung	**Relevanz für die Nutzenbewertung**	**Patientenzahl**	**Ergebnisdarstellung**
Teilpopulation b) der Studie HERO[1]	Relevant	Relugolix, N = 427 Leuprorelin, N = 213	Abschnitt 4.3.1.3
Gesamtpopulation der Studie HERO	Supportiv	Relugolix, N = 717 Leuprorelin, N = 357	Abschnitt 4.3.1.3
Teilpopulation d1) der Studie HERO[2]	Nicht relevant	Relugolix, N = 290 Leuprorelin, N = 144	Separater Anhang 4-G

[1] Die Patienten weise keine Fernmetastasierung bei Studienbeginn auf und sind somit durch das Stadium M0 definiert.
[2] Die Patienten weise Fernmetastasen bei Studienbeginn auf und sind somit durch das Stadium M1 definiert.

Bei der ITT-Population handelt es sich um die gängige Population zur Analyse von RCT. Die ITT-Population enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens einmal die Studienmedikation erhalten haben. In der Studie HERO schieden 4 Patienten zwischen der Randomisierung und dem Beginn der Studienbehandlung aus, sodass die ITT-Population im Studienbericht als modifiziert beschrieben wird. Da bei der ITT-Population die Gruppenzuordnung unabhängig von der Behandlung und nur anhand der Randomisierung erfolgt, wird zur Berücksichtigung der tatsächlich verabreichten Studienmedikation die Safety-Population charakterisiert. Bei der Studie HERO erhielten alle randomisierten und behandelten Patienten das vorhergesehene Medikament, sodass die modifizierte Intention-To-Treat (mITT)- und die Safety-Population identisch sind. Alle Auswertungen im Dossier erfolgen somit auf Basis der mITT-Population. Zur Konformität mit anderen Dossiers zur Nutzenbewertung wird die Studienpopulation bei den Endpunkten zur Sicherheit trotzdem als Safety-Population bezeichnet.

Tabelle 4-22: mITT- und Safety-Population

Analysepopulation	**Relugolix**	**Leuprorelin**
Teilpopulation b) der Studie HERO[1]		
mITT-Population	N = 427	N = 213
Safety-Population	N = 427	N = 213
Gesamtpopulation der Studie HERO		
mITT-Population	N = 717	N = 357
Safety-Population	N = 717	N = 357

[1] Die Patienten weise keine Fernmetastasierung bei Studienbeginn auf und sind somit durch das Stadium M0 definiert.
mITT-Population: modifizierte Intention-To-Treat-Population

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1 Mortalität

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkts „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
HERO	Der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache definiert den Zeitraum der Erhebung des Gesamtüberlebens. Das Gesamtüberleben wurde im Gegensatz zu den anderen Endpunkten über die Safety-Follow-up-Visite hinaus bis kurz vor dem Datenbankschluss erhoben. Die Patienten wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert, sofern bekannt war, dass der Patient vor dem Datenbankschluss am Leben war. Grundlage der TTE-Analyse bildet die mITT-Population der Teilpopulation b) bzw. der Gesamtpopulation (siehe Seite 89). Die Darstellung erfolgt mittels eines Kaplan-Meier-Plots und das 95-%-Konfidenzintervall (KI) wurde mittels einer Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion für jeden Behandlungsarm berechnet. Das Cox-Proportional-Hazard-Model wurde zur Berechnung des Hazard Ratios (HR) und des dazugehörigen 95-%-KI unter Annahme einer Normalverteilung der Ereignisse verwendet. Dabei wurde die Behandlungsgruppe als Kovariate berücksichtigt und nach der Region, der Alterskategorie und ausschließlich bei der Gesamtpopulation zusätzlich nach dem Vorhandensein von Fernmetastasen stratifiziert. Der p-Wert wurde mittels des Wald-Tests berechnet.
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte Intention-To-Treat-Population; TTE-Analyse: Time-To-Event-Analyse	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HERO	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene ist das Verzerrungspotenzial der Studie HERO als niedrig einzustufen, obwohl es sich um ein offenes Studiendesign handelt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2): Beim Endpunkt „Gesamtüberleben“ handelt es sich um einen klinischen Endpunkt mit einer objektiven Bestimmbarkeit. Somit führt die fehlende Verblindung nicht zu einer Verzerrung auf Endpunktebene [51].

Da das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, es keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt und auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse der TTE-Analyse für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

Studienarm	**N**	**n (%)**	**Median (Wochen) [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI]**	**p-Wert**
Teilpopulation b)					
Relugolix	427	3 (0,7)	NE [NE; NE]	0,363 [0,081; 1,624]	0,1848
Leuprorelin	213	4 (1,9)	NE [NE; NE]		
Gesamtpopulation					
Relugolix	717	17 (2,4)	NE [NE; NE]	0,692 [0,330; 1,451]	0,3296
Leuprorelin	357	12 (3,4)	NE [NE; NE]		

Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Time-To-Event-Analyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-23 aufgeführt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; NE: nicht erreicht (keine Berechnung der medianen Ereigniszeit aufgrund unzureichender Ereignisanzahl)

Hinsichtlich des Endpunkts „Gesamtüberleben“ zeigt sich weder in der Gesamtpopulation noch in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation b) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen die Behandlungsarmen. Insgesamt treten im Studienzeitraum nur wenige Todesfälle auf. Dies ist jedoch aufgrund der Erkrankung und des beobachteten Studienkollektivs zu erwarten.

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Lediglich eine Studie erfüllt alle Einschlusskriterien, sodass die Beurteilung des Zusatznutzens nur durch die Darstellung der Studie HERO erfolgt. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, sodass eine Übertragbarkeit als gegeben erachtet wird.

4.3.1.3.2 Mortalität / Morbidität

4.3.1.3.2.1 Major Adverse Cardiovascular Events

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkts „MACE“

Studie	Operationalisierung
HERO	**Hauptanalysen** Der Endpunkt „MACE“ war präspezifiziert als kombinierter Endpunkt, der die Ereignisse „Jegliches Ereignis, das zum Tod führt“, „Nichttödlicher Myokardinfarkt“ und „Nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen“ (umfasst u. a. Schlaganfälle) einschließt. Das IQWiG weist in seinen Allgemeinen Methoden explizit auf die Verwendung von kombinierten Endpunkten zur Ableitung des Zusatznutzens hin und nennt die Zusammenfassung der Endpunkte Mortalität, Schlaganfall und Herzinfarkt als mögliches Beispiel, da diese Ereignisse von ähnlicher Schwere und Bedeutung für die Patienten sind [17]. Bei der Darstellung eines kombinierten Endpunkts sollen ebenfalls die einzelnen Komponenten gezeigt werden [17]. Auf Basis des Protokolls der Studie HERO umfasst der kombinierte Endpunkt folgende Einzelkomponenten: - Jegliches Ereignis, das zum Tod führt - Nichttödlicher Myokardinfarkt - Nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen **Sensitivitätsanalysen** Zur Bestätigung der Robustheit der Ergebnisse des MACE-Endpunkts erfolgt eine Sensitivitätsanalyse, bei der die Komponente „Kardiovaskuläres Ereignis, das zum Tod führt“ von besonderem Interesse ist. Bei dieser Analyse setzt sich der kombinierte MACE-Endpunkt aus den folgenden Einzelkomponenten zusammen: - Kardiovaskuläres Ereignis, das zum Tod führt - Nichttödlicher Myokardinfarkt - Nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen Rein kardiovaskuläre kombinierte MACE-Endpunkte sind durch den G-BA bereits in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevant bestätigt worden (z. B. [14, 15]). Somit handelt es sich um eine enger gefasste Definition des Endpunktes MACE. **Statistische Methodik**

Studie	Operationalisierung
	Alle Ereignisse wurden im Rahmen der UE und somit im Rahmen der regelmäßigen Visiten des Patienten über den gesamten Studienverlauf inkl. der Safety-Visite 30 Tage nach Behandlungsende erhoben. Bei Bedarf waren zudem ungeplante Visiten möglich. Die Komponente „Nichttödlicher Myokardinfarkt“ wurde über die Myokardinfarkt Standardised MedDRA Queries (SMQ) (broad) und die Komponente „Nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebroaskuläre Erkrankungen“ über die gleichnamige SMQ (broad) erhoben. SMQ sind validierte, international akzeptierte Standardsets, die zur Gruppierung von UE im Rahmen des MedDRA-Systems verwendet werden. Alle SMQ sind aus intensiven Reviews, Testprozeduren und Expertendiskussionen hervorgegangen [52], sodass die Operationalisierung der Einzelkomponenten „Nichttödlicher Myokardinfarkt“ und „Nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen“ valide ist. Die Klassifizierung als kardiovaskuläres Ereignis als Komponente der Sensitivitätsanalyse wurde auf Basis der dokumentierten Todesursache post hoc durch klinische Experten vorgenommen. Die Auswertung des kombinierten Endpunkts sowie der Einzelkomponenten erfolgt mittels einer TTE-Analyse, sodass die Zeit bis zum Auftreten des jeweiligen Ereignisses berücksichtigt wird. Grundlage dieser TTE-Analysen bildet die Safety-Population der Teilpopulation b) bzw. der Gesamtpopulation (siehe Seite 89). Die Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Plots und die 95-%-KI wurden mittels einer Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion jeweils für beide Behandlungsarme berechnet. Das Cox-Proportional-Hazard-Model adjustiert nach der Behandlung wurde zur Berechnung der HR und der dazugehörigen 95-%-KI unter Annahme einer Normalverteilung der Ereignisse verwendet. Der p-Wert wurde mittels des Wald-Tests berechnet. Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Tag des Safety-Follow-ups und somit 30 Tage nach Abschluss der Studienbehandlung zensiert. Sollten die Patienten in dieser Zeit allerdings eine neue Therapie begonnen haben, wurden sie zum Tag der ersten Einnahme der alternativen Therapie zensiert. Dieses Vorgehen führt zu Abweichungen der Einzelkomponente „Jegliches Ereignis, das zum Tod führt“ verglichen mit dem Endpunkt „Gesamtüberleben“, da bei diesem Endpunkt die Patienten erst zum Datenbankschluss zensiert wurden und die Beobachtungsdauer somit länger war.
HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ: Standardised MedDRA Queries; TTE: Time-To-Event; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „MACE" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
HERO	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene ist das Verzerrungspotenzial der Studie HERO als niedrig einzustufen, obwohl es sich um ein offenes Studiendesign handelt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2): Die Kenntnis der Studienmedikation erhöht beim Endpunkt „MACE“ nicht das Verzerrungspotenzial, da es sich um einen klinischen Endpunkt mit einer objektiven Bestimmbarkeit handelt. Neben den eindeutig feststellbaren Todesfällen der Einzelkomponente „Jegliches Ereignis, das zum Tod führt“ gewährleistet die Erhebung der Einzelkomponenten „Nichttödlicher Myokardinfarkt“ und „Nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen“ über die gleichnamigen SMQ eine niedrige Verzerrung. Beide SMQ beinhalten PT, die schwerwiegende, eindeutig diagnostizierbare Erkrankungen enthalten, sodass eine subjektive Beeinflussung ausgeschlossen werden kann.

Da das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, es keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt und auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „MACE“ als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „MACE“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Kombinierter Endpunkt

Tabelle 4-28: Ergebnisse der TTE-Analysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Kombinierter Endpunkt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population)

Studienarm	**N**	**n (%)**	**Median (Wochen) [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI]**	**p-Wert**
Hauptanalyse des kombinierten Endpunkts					
Teilpopulation b)					
Relugolix	427	5 (1,2)	NE [NE; NE]	0,223 [0,077; 0,641]	0,0054
Leuprorelin	213	11 (5,2)	NE [NE; NE]		

Studienarm	N	n (%)	Median (Wochen) [95-%-KI]	HR [95-%-KI]	p-Wert
Gesamtpopulation					
Relugolix	717	23 (3,2)	NE [NE; NE]	0,539 [0,298; 0,974]	0,0405
Leuprorelin	357	21 (5,9)	NE [NE; NE]		
Sensitivitätsanalyse des kombinierten Endpunkts					
Teilpopulation b)					
Relugolix	427	4 (0,9)	NE [NE; NE]	0,196 [0,061; 0,625]	0,0059
Leuprorelin	213	10 (4,7)	NE [NE; NE]		
Gesamtpopulation					
Relugolix	717	15 (2,1)	NE [NE; NE]	0,434 [0,217; 0,868]	0,0184
Leuprorelin	357	17 (4,8)	NE [NE; NE]		

Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Time-To-Event-Analyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-26 aufgeführt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; NE: nicht erreicht (keine Berechnung der medianen Ereigniszeit aufgrund unzureichender Ereignisanzahl)

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste krebsunabhängige Todesursache bei Prostatakarzinom-Patienten dar. Dabei erhöht die Behandlung mit einer ADT das kardiovaskuläre Risiko [3-8]. Das IQWiG weist in seinen Allgemeinen Methoden explizit auf die Verwendung von kombinierten Endpunkten zur Ableitung des Zusatznutzens hin und nennt die Zusammenfassung der Endpunkte Mortalität, Schlaganfall und Herzinfarkt als mögliches Beispiel, da diese Ereignisse von ähnlicher Schwere und Bedeutung für die Patienten sind [17].

Im Vergleich zu Leuprorelin treten bei der Behandlung mit Relugolix signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse auf. Dies trifft zum einen auf die präspezifizierte Operationalisierung des Endpunkts MACE, bestehend aus den Einzelkomponenten „Jegliches Ereignis, das zum Tod führt“, „Nichttödlicher Myokardinfarkt“ und „Nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen“ zu (siehe Tabelle 4-26). 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 (HR: 0,223 [95-%-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 (siehe Tabelle 4-26). 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.

Kaplan-Meier-Plots zum Endpunkt MACE „Kombinierter Endpunkt“

Teilpopulation b)

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Hauptanalyse des kombinierten Endpunkts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Sensitivitätsanalyse des kombinierten Endpunkts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Teilpopulation b))

Gesamtpopulation

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Hauptanalyse des kombinierten Endpunkts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Sensitivitätsanalyse des kombinierten Endpunkts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Gesamtpopulation)

Einzelkomponenten

Tabelle 4-29: Ergebnisse der TTE-Analysen für die Einzelkomponenten des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkts „MACE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population)

Einzelkomponente	Studienarm	N	n (%)	HR [95-%-KI]	p-Wert
Teilpopulation b)					
Jegliches Ereignis, das zum Tod führt	Relugolix	427	1 (0,2)	0,125 [0,014; 1,118]	0,0629
	Leuprorelin	213	4 (1,9)		
Kardiovaskuläres Ereignis, das zum Tod führt	Relugolix	427	0 (0,0)	NC [NC; NC]	NC
	Leuprorelin	213	3 (1,4)		
Nichttödlicher Myokardinfarkt	Relugolix	427	3 (0,7)	1,492 [0,155; 14,344]	0,7289
	Leuprorelin	213	1 (0,5)		
Nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen	Relugolix	427	1 (0,2)	0,070 [0,009; 0,567]	0,0127
	Leuprorelin	213	7 (3,3)		
Gesamtpopulation					
Jegliches Ereignis, das zum Tod führt	Relugolix	717	11 (1,5)	0,498 [0,216; 1,150]	0,1025
	Leuprorelin	357	11 (3,1)		
Kardiovaskuläres Ereignis, das zum Tod führt	Relugolix	717	3 (0,4)	0,250 [0,062; 0,998]	0,0496
	Leuprorelin	357	6 (1,7)		
Nichttödlicher Myokardinfarkt	Relugolix	717	8 (1,1)	1,325 [0,351; 4,993]	0,6780
	Leuprorelin	357	3 (0,8)		
Nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen	Relugolix	717	4 (0,6)	0,217 [0,067; 0,705]	0,0110
	Leuprorelin	357	9 (2,5)		

Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Time-To-Event-Analysen und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-26 aufgeführt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; NC: nicht berechnet (Berechnung aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen nicht möglich); ZNS: zentrales Nervensystem

Die Analyse der Einzelkomponenten des Endpunkts „MACE“ zeigt für Teilpopulation b) einen numerischen Vorteil für Relugolix hinsichtlich „Jegliches Ereignis, das zum Tod führt“ (HR: 0,125 [95-%-KI: 0,014; 1,118], p = 0,0629). Für die Komponente „Nichttödlicher Myokardinfarkt“ zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Einzelkomponente „Nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Relugolix vor (HR: 0,070 [95-%-KI: 0,009; 0,567], p = 0,0127). Aufgrund fehlender Ereignisse im Interventionsarm

kann für die Komponente „Kardiovaskuläres Ereignis, das zum Tod führt“ kein Effektschätzer berechnet werden – es liegt jedoch ein numerischer Vorteil für Relugolix vor.

Ein vergleichbares Bild zeigt sich bei Betrachtung der Gesamtpopulation der Studie HERO. Auch hier zeigt sich ein numerischer Vorteil für Relugolix hinsichtlich der Einzelkomponente „Jegliches Ereignis, das zum Tod führt“ (HR: 0,498 [95-%-KI: 0,216; 1,150], p = 0,1025), während für die Komponente „Nichttödlicher Myokardinfarkt“ kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorliegt. Für die Komponenten „Nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen“ sowie „Kardiovaskuläres Ereignis, das zum Tod führt“ liegt jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Relugolix vor (HR: 0,217 [95-%-KI: 0,067; 0,705], p = 0,0110 und HR: 0,250 [95-%-KI: 0,062; 0,998], p = 0,0496).

Insgesamt bestätigt die Analyse der Einzelkomponenten die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts (siehe Tabelle 4-28). Im Vergleich zu Leuprorelin treten bei der Behandlung mit Relugolix signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse auf. Dabei zeigen die Effektschätzer der Einzelkomponenten zur Mortalität („Jegliches Ereignis, das zum Tod führt“ bzw. „Kardiovaskuläres Ereignis, das zum Tod führt“) und die Morbiditätskomponente „Nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen“ jeweils Vorteile für Relugolix. Die Morbiditätskomponente „Nichttödlicher Myokardinfarkt“ zeigt jeweils keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, wobei aufgrund der Anzahl beobachteter Ereignisse sehr breite Konfidenzintervalle bestehen.

Kaplan-Meier-Plots zu den Einzelkomponenten des Endpunkts MACE

Teilpopulation b)

No. of Patients at Risk

Relugolix	427	427	425	421	417	415	415	414	411	408	404	402	381	299	0
Leuprolide	213	212	212	211	211	208	207	206	201	201	200	193	187	148	0

Relugolix vs Leuprolide
Hazard Ratio (95% CI): 0.125 (0.014, 1.118)
P-value: 0.0629

Relugolix Median (95% CI): NE (NE, NE)
Leuprolide Median (95% CI): NE (NE, NE)

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot für die Einzelkomponente des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Jegliches Ereignis, das zum Tod führt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Plot für die Einzelkomponente des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Kardiovaskuläres Ereignis, das zum Tod führt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot für die Einzelkomponente des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Nichttödlicher Myokardinfarkt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Plot für die Einzelkomponente des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Teilpopulation b))

Gesamtpopulation

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Plot für die Einzelkomponente des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Jegliches Ereignis, das zum Tod führt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot für die Einzelkomponente des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Kardiovaskuläres Ereignis, das zum Tod führt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot für die Einzelkomponente des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Nichttödlicher Myokardinfarkt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot für die Einzelkomponente des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt MACE „Nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Gesamtpopulation)

Bei der Sensitivitätsanalyse wurde die Einzelkomponente „Kardiovaskuläre Ereignis, das zum Tod führt“ anstelle der Einzelkomponente „Jegliches Ereignis, das zum Tod führt“ berücksichtigt. Die Übersicht der PT und Verbatim dieser Ereignisse ist supportiv in Tabelle 4-30 dargestellt.

Tabelle 4-30: Supportive Zuordnung der Kardiovaskulären Ereignisse, die zum Tod führen, nach PT und Verbatim

PT	Verbatim	Relugolix n (%)	Leuprorelin n (%)
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213			
Aortenstenose	Aortenstenose	0 (0,0)	1 (0,5)
Herz- und Atemstillstand	Herz- und Atemstillstand	0 (0,0)	1 (0,5)
Herzinsuffizienz dekompensiert	Stauungsinsuffizienz	0 (0,0)	1 (0,5)
Kardiopulmonales Versagen	Kardiorespiratorisches Versagen	0 (0,0)	1 (0,5)
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357			
Akuter Myokardinfarkt	ST-Hebungsinfarkt	1 (0,1)	1 (0,1)
Aortenstenose	Aortenstenose	0 (0,0)	1 (0,1)
Herz- und Atemstillstand	Herz- und Atemstillstand	0 (0,0)	3 (0,8)
Herzinsuffizienz dekompensiert	Stauungsinsuffizienz	0 (0,0)	1 (0,1)

PT	Verbatim	Relugolix n (%)	Leuprorelin n (%)
Hirnblutung	Hirnblutung	0 (0,0)	1 (0,1)
Kardiopulmonales Versagen	Kardiorespiratorisches Versagen	0 (0,0)	1 (0,1)
Myokardinfarkt	Myokardinfarkt	2 (0,3)	0 (0,0)
N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA			

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Lediglich eine Studie erfüllt alle Einschlusskriterien, sodass die Beurteilung des Zusatznutzens nur durch die Darstellung der Studie HERO erfolgt. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, sodass eine Übertragbarkeit als gegeben erachtet wird.

4.3.1.3.3 Morbidität

4.3.1.3.3.1 Gesundheitszustand (EuroQol-5-Dimension Visual Analog Scale)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkts „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“

Studie	Operationalisierung
HERO	Der allgemeine, krankheitsübergreifende und standardisierte Fragebogen EQ-5D umfasst die Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen / körperliche Beschwerden und Angst / Niedergeschlagenheit und dient der Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands. Eine deskriptive Beschreibung dieser 5 Dimensionen und eine VAS, anhand derer die Patienten den Gesundheitszustand quantifizieren, bilden die 2 Komponenten des EQ-5D. Aufgrund der Akzeptanz als patientenrelevanter Endpunkt wird nur die VAS des EQ-5D berücksichtigt und dargestellt, bei der der Gesundheitszustand von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) an Baseline (Tag 1), Woche 5, Woche 13, Woche 25, Woche 37, Woche 49 und der Visite beim 30-Tage-Safety-Follow-up erhoben wurde. Patienten mit einem fHSPC werden in der Regel palliativ behandelt. Aufgrund der notwendigen Testosteronsuppression im Rahmen einer ADT sind dabei eher negative Auswirkungen auf den Gesundheitszustand zu erwarten. Daher wird in dem vorliegenden Dossier die Verschlechterung des Gesundheitszustands, die gleichbedeutend mit einer Abnahme des VAS ist, innerhalb des Behandlungszeitraums betrachtet.

Studie	Operationalisierung
	Grundlage der Analysen bildet die mITT-Population der Teilpopulation b) bzw. der Gesamtpopulation (siehe Seite 89). Eine Verschlechterung von 15 % gilt als patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2), sodass eine TTE-Analyse für die Zeit bis zur Abweichung von 15 Punkten von Baseline durchgeführt wird. Die Darstellung erfolgt mittels eines Kaplan-Meier-Plots und das 95-%-KI wurde mittels einer Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion für jeden Behandlungsarm berechnet. Das Cox-Proportional-Hazard-Model wurde zur Berechnung des HR und des dazugehörigen 95-%-KI unter Annahme einer Normalverteilung der Ereignisse verwendet. Dabei wurde die Behandlungsgruppe als Kovariate berücksichtigt und nach der Region, der Alterskategorie und ausschließlich bei der Gesamtpopulation zusätzlich nach dem Vorhandensein von Fernmetastasen stratifiziert. Der p-Wert wurde mittels des Wald-Tests berechnet. Patienten ohne einen Wert bei Baseline und / oder fehlenden Erhebung nach Baseline werden zu Baseline (Tag 1) zensiert. Alle anderen Patienten ohne Ereignis bei einer Visite werden zum letzten Erhebungszeitpunkt mit einem Wert oder ggf. den Todeszeitpunkt zensiert. Zusätzlich erfolgt eine Analyse der EQ-5D VAS als kontinuierlicher Endpunkt, wobei der Change-from-Baseline anhand des Mixed-Effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Modells untersucht wird. Mithilfe des MMRM-Modells werden Angaben zum Least Square Means (LSM) (inkl. 95-%-KI), der die Veränderung zu Baseline je Behandlungsarm beinhaltet, zur Differenz der LSM von Leuprorelin und Relugolix (inkl. 95-%-KI und p-Wert) und zur standardisierten Mittelwertdifferenz anhand des Hedges‘ g (inkl. 95 -%-KI) getätigt. Die Behandlung, der Zeitpunkt der Visite, der Baselinewert, die Region, die Alterskategorie, die Behandlung-je-Visite-Interaktion und zusätzlich ausschließlich bei der Gesamtpopulation das Vorhandensein von Fernmetastasen fungierten als feste Effekte bei der unstrukturierten Kovarianzmatrix, auf der das MMRM-Modell basierte. Der Hedges‘ g wurde mithilfe einer Bias-Korrektur für kleine Stichproben berechnet.
EQ-5D: EuroQol-5-Dimension; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; mITT-Population: modifizierte Intention-To-Treat-Population; MMRM: Mixed-Effect Model Repeat Measurement; TTE-Analyse: Time-To-Event-Analyse; VAS: Visual Analog Scale	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HERO	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studie HERO als hoch einzustufen, da die Kenntnis über die Studienmedikation Einfluss auf die subjektiven Einschätzungen der Patienten über ihren Gesundheitszustand haben kann. Obwohl das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, es keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt und auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse der TTE-Analysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) „Verschlechterung der EQ-5D VAS um 15 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

Studienarm	N	n (%)	HR [95-%-KI]	p-Wert
Teilpopulation b)				
Relugolix	427	107 (25,1)	0,8884 [0,647; 1,220]	0,4648
Leuprorelin	213	60 (28,2)		
Gesamtpopulation				
Relugolix	717	200 (27,9)	0,8982 [0,711; 1,135]	0,3689
Leuprorelin	357	110 (30,8)		
Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Time-To-Event-Analysen und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-31 aufgeführt. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis				

Hinsichtlich des Endpunkts „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ zeigt sich weder bei der TTE-Analyse „Verschlechterung der EQ-5D VAS um 15 %“ noch bei der Veränderung der VAS im Vergleich zu Baseline zu keinem Zeitpunkt in der Gesamtpopulation oder in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation b) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen die Behandlungsarmen.

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) „Verschlechterung der EQ-5D VAS um 15 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Plot für nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) „Verschlechterung der EQ-5D VAS um 15 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Tabelle 4-34: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) „Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

	Relugolix			**Leuprorelin**			**Relugolix vs. Leuprorelin**		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Verände-rung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Verände-rung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges‘ g [95-%-KI]**
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213									
Baseline	424 (99,3)	81,46 (13,34)		210 (98,6)	82,97 (14,00)				
Woche 5 Tag 1	417 (97,7)	82,82 (13,47)	0,70 (0,58)	204 (95,8)	82,33 (13,78)	-0,68 (0,82)	1,39 [-0,52; 3,30]	0,1539	0,122 [-0,046; 0,290]
Woche 13 Tag 1	405 (94,8)	81,55 (12,8)	-0,52 (0,55)	208 (97,7)	82,74 (12,26)	-0,06 (0,76)	-0,46 [-2,23; 1,32]	0,6151	-0,043 [-0,211; 0,125]
Woche 25 Tag 1	408 (95,6)	80,63 (14,15)	-1,72 (0,64)	205 (96,2)	81,31 (14,42)	-1,64 (0,89)	-0,07 [-2,16; 2,02]	0,9458	-0,006 [-0,174; 0,162]
Woche 37 Tag 1	396 (92,7)	80,50 (14,08)	-1,86 (0,68)	195 (91,5)	80,11 (16,39)	-2,64 (0,95)	0,78 [-1,46; 3,02]	0,4963	0,060 [-0,112; 0,232]
Woche 49 Tag 1	391 (91,6)	81,20 (13,66)	-1,39 (0,64)	186 (87,3)	80,49 (14,72)	-2,59 (0,91)	1,20 [-0,93; 3,33]	0,2678	0,099 [-0,077; 0,274]
Gesamt	424 (99,3)	81,15 (11,51)	-0,96 (0,49)	212 (99,5)	81,48 (12,08)	-1,52 (0,67)	0,57 [-0,99; 2,13]	0,4753	0,048 [-0,118; 0,213]
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357									
Baseline	712 (99,3)	80,48 (14,9)		354 (99,2)	81,60 (14,63)				
Woche 5 Tag 1	695 (96,9)	81,59 (14,01)	0,35 (0,46)	347 (97,2)	81,17 (13,62)	-0,77 (0,63)	1,12 [-0,35; 2,58]	0,1344	0,099 [-0,031; 0,228]
Woche 13 Tag 1	682 (95,1)	80,73 (13,8)	-0,56 (0,47)	347 (97,2)	81,33 (13,67)	-0,50 (0,64)	-0,06 [-1,55; 1,43]	0,9361	-0,005 [-0,135; 0,124]

	Relugolix			**Leuprorelin**			**Relugolix vs. Leuprorelin**		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Woche 25 Tag 1	678 (94,6)	79,74 (15,32)	-1,76 (0,52)	336 (94,1)	80,53 (14,26)	-1,55 (0,72)	-0,22 [-1,92; 1,48]	0,8024	-0,017 [-0,148; 0,114]
Woche 37 Tag 1	644 (89,8)	79,76 (14,42)	-1,99 (0,52)	317 (88,8)	79,49 (15,11)	-2,59 (0,73)	0,61 [-1,10; 2,31]	0,4843	0,048 [-0,087; 0,183]
Woche 49 Tag 1	628 (87,6)	79,96 (14,55)	-1,95 (0,53)	296 (82,9)	79,82 (14,39)	-2,49 (0,74)	0,54 [-1,2; 2,28]	0,5431	0,043 [-0,096; 0,181]
Gesamt	708 (98,7)	80,07 (12,3)	-1,18 (0,39)	355 (99,4)	80,44 (11,85)	-1,58 (0,53)	0,40 [-0,83; 1,62]	0,5245	0,033 [-0,095; 0,160]

Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Kontinuitätsanalyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-31 aufgeführt.

KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MW: Mittelwert; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (bei dieser Analyse gleichzusetzen mit der Rücklaufquote); SD: Standard Deviation; SE: Standard Error

Abbildung 4-18: Darstellung der „Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline“ für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-19: Darstellung der „Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline“ für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Lediglich eine Studie erfüllt alle Einschlusskriterien, sodass die Beurteilung des Zusatznutzens nur durch die Darstellung der Studie HERO erfolgt. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, sodass eine Übertragbarkeit als gegeben erachtet wird.

4.3.1.3.3.2 Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Operationalisierung des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkts „Symptomatik (EORTC QLQ-C30)“

Studie	Operationalisierung
HERO	Der allgemeine onkologische Fragebogen EORTC QLQ-C30 dient sowohl der Einschätzung der Funktionalität als auch der Symptomatik der Patienten. Dabei gelten die Symptomskalen Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Diarrhoe sowie Obstipation als patientenrelevante Endpunkte in der Kategorie „Morbidität“. Die Erhebung der einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erfolgte an Baseline (Tag 1), Woche 5, Woche 13, Woche 25, Woche 37, Woche 49 und der Visite beim 30-Tage-Safety-Follow-up. Da nur die Auswirkungen der jeweiligen Behandlung auf die Symptomatik untersucht werden sollte, beinhalten die nachfolgend beschriebenen Analysen nicht den Erhebungszeitpunkt „Visite beim 30-Tage-Safety-Follow-up“. Die Patienten schätzten ihre einzelnen Symptome mithilfe der Werteskala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) Punkten ein. Durch eine lineare Transformation dieser Punkte ergab sich eine Skala von 0–100 für jede einzelne Symptomskala. Eine erhöhte Punktzahl der jeweiligen Skala weist somit auf eine Verschlechterung der Symptomatik hin. Patienten mit einem fHSPC werden in der Regel palliativ behandelt. Aufgrund der notwendigen Testosteronsuppression im Rahmen einer ADT sind dabei eher negative Auswirkungen auf die Symptomatik zu erwarten. Daher wird in dem vorliegenden Dossier die Verschlechterung der Symptomatik innerhalb des Behandlungszeitraums betrachtet. Grundlage der Analysen bildet die mITT-Population der Teilpopulation b) bzw. der Gesamtpopulation (siehe Seite 89). Eine Verschlechterung von 15 % gilt als patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2), sodass eine TTE-Analyse für die Zeit bis zur Abweichung von 15 Punkten von Baseline durchgeführt wird. Die Darstellung erfolgt mittels eines Kaplan-Meier-Plots und das 95-%-KI wurde mittels einer Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion für jeden Behandlungsarm berechnet. Das Cox-Proportional-Hazard-Model wurde zur Berechnung des HR und des dazugehörigen 95-%-KI unter Annahme einer Normalverteilung der Ereignisse verwendet. Dabei wurde die Behandlungsgruppe als Kovariate berücksichtigt und nach der Region, der Alterskategorie und ausschließlich bei der Gesamtpopulation zusätzlich nach dem Vorhandensein von Fernmetastasen stratifiziert. Der p-Wert wurde mittels des Wald-Tests berechnet. Patienten ohne einen Wert bei Baseline und / oder fehlenden Erhebung nach Baseline

Studie	Operationalisierung
	werden zu Baseline (Tag 1) zensiert. Alle anderen Patienten ohne Ereignis bei einer Visite werden zum letzten Erhebungszeitpunkt mit einem Wert oder ggf. den Todeszeitpunkt zensiert. Zusätzlich erfolgt eine Analyse der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 als kontinuierlicher Endpunkt, wobei der Change-from-Baseline anhand des MMRM-Modells untersucht wird. Mithilfe des MMRM-Modells werden Angaben zum LSM (inkl. 95-%-KI), der die Veränderung zu Baseline je Behandlungsarm beinhaltet, zur Differenz der LSM von Leuprorelin und Relugolix (inkl. 95-%-KI und p-Wert) und zur standardisierten Mittelwertdifferenz anhand des Hedges‘ g (inkl. 95 -%-KI) getätigt. Die Behandlung, der Zeitpunkt der Visite, der Baselinewert, die Region, die Alterskategorie, die Behandlung-je-Visite-Interaktion und zusätzlich ausschließlich bei der Gesamtpopulation das Vorhandensein von Fernmetastasen fungierten als feste Effekte bei der unstrukturierten Kovarianzmatrix, auf der das MMRM-Modell basierte. Der Hedges‘ g wurde mithilfe einer Bias-Korrektur für kleine Stichproben berechnet.
EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; mITT-Population: modifizierte Intention-To-Treat-Population; MMRM: Mixed-Effect Model Repeat Measurement; TTE-Analyse: Time-To-Event-Analyse	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HERO	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-C30)“ ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studie HERO als hoch einzustufen, da die Kenntnis über die Studienmedikation Einfluss auf die subjektiven Einschätzungen der Patienten bezüglich der Symptomatik haben kann. Obwohl das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, es keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt und auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-C30)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse der TTE-Analysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

Skala	Studienarm	N	n (%)	HR [95-%-KI]	p-Wert
Teilpopulation b)					
Fatigue	Relugolix	427	187 (43,8)	1,1250 [0,871; 1,454]	0,3678
	Leuprorelin	213	86 (40,4)		
Schmerz	Relugolix	427	211 (49,4)	1,1435 [0,898; 1,457]	0,2776
	Leuprorelin	213	96 (45,1)		
Übelkeit und Erbrechen	Relugolix	427	90 (21,1)	0,9294 [0,653; 1,323]	0,6846
	Leuprorelin	213	47 (22,1)		
Atemnot	Relugolix	427	138 (32,3)	0,8378 [0,634; 1,107]	0,2133
	Leuprorelin	213	78 (36,6)		
Appetitlosigkeit	Relugolix	427	99 (23,2)	1,1059 [0,774; 1,579]	0,5797
	Leuprorelin	213	44 (20,7)		
Schlaflosigkeit	Relugolix	427	220 (51,5)	1,0590 [0,840; 1,335]	0,6282
	Leuprorelin	213	108 (50,7)		
Diarrhoe	Relugolix	427	139 (32,6)	1,4456 [1,046; 1,998]	0,0255
	Leuprorelin	213	50 (23,5)		
Obstipation	Relugolix	427	146 (34,2)	1,1637 [0,864; 1,568]	0,3192
	Leuprorelin	213	62 (29,1)		
Gesamtpopulation					
Fatigue	Relugolix	717	306 (42,7)	1,0529 [0,864; 1,283]	0,6092
	Leuprorelin	357	147 (41,2)		
Schmerz	Relugolix	717	359 (50,1)	1,1420 [0,950; 1,373]	0,1574
	Leuprorelin	357	168 (47,1)		
Übelkeit und Erbrechen	Relugolix	717	163 (22,7)	0,9689 [0,743; 1,264]	0,8161
	Leuprorelin	357	82 (23,0)		
Atemnot	Relugolix	717	239 (33,3)	0,7505 [0,610; 0,923]	0,0066
	Leuprorelin	357	146 (40,9)		
Appetitlosigkeit	Relugolix	717	170 (23,7)	1,0940 [0,835; 1,433]	0,5149
	Leuprorelin	357	77 (21,6)		
Schlaflosigkeit	Relugolix	717	354 (49,4)	1,0437 [0,870; 1,252]	0,6456
	Leuprorelin	357	176 (49,3)		

Skala	Studienarm	N	n (%)	HR [95-%-KI]	p-Wert
Diarrhoe	Relugolix	717	207 (28,9)	1,1192 [0,878; 1,427]	0,3642
	Leuprorelin	357	95 (26,6)		
Obstipation	Relugolix	717	244 (34,0)	1,0527 [0,843; 1,315]	0,6508
	Leuprorelin	357	116 (32,5)		
Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Time-To-Event-Analysen und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-35 aufgeführt. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis					

Für die Teilpopulation b) zeigen sich innerhalb der Symptomskalen „Fatigue“, „Schmerz“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Atemnot“, „Appetitlosigkeit“, „Schlaflosigkeit“ sowie „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bzw. bei der kontinuierlichen Analyse keine signifikanten Änderungen mit einem ausreichenden Effektschätzer. In der Symptomskala „Diarrhoe“ liegt bei der TTE-Analyse ein Vorteil für Leuprorelin vor (HR: 1,4456 [95-%-KI: 1,046; 1,998], p = 0,0255), der aber weder in der kontinuierlichen Analyse (Gesamt: p = 0,226, Hedges‘ g: 0,072 [95-%-KI: -0,094; 0,238]) noch in der Betrachtung des PT „Diarrhoe“ innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ des Endpunkts „Sicherheit“ (RR: 1,652 [95-%-KI:0,962; 2,82], p = 0,0779) signifikant ist. Somit ist kein Nachteil von Relugolix bezüglich des Symptoms Diarrhoe abzuleiten.

Für die Gesamtpopulation der Studie HERO liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für Relugolix innerhalb der Symptomskala „Atemnot“ vor (HR: 0,7505 [95-%-KI: 0,610; 0,923], p = 0,0066). Zusätzlich zeigt sich unter anderem in der Gesamtbetrachtung der LSM-Differenz ein statistischer Vorteil von Relugolix (p = 0,0122, Hedges‘ g: -0,123 [95-%-KI: -0,252; -0,005]). Allerdings kann aufgrund eines identischen Sicherheitsprofils des PT „Dyspnoe“ beim SOC „Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und Mediastinums“ (RR: 0,766 [95-%-KI: 0,386; 1,522], p = 0,4567) nicht von einem validen Vorteil in der Gesamtpopulation hinsichtlich des Symptoms „Atemnot“ ausgegangen werden. In allen weiteren Skalen zeigen sich bei der Gesamtpopulation keine Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Kaplan-Meier-Plots zum Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“

Teilpopulation b)

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Atemnot aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Appetitlosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Gesamtpopulation

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Atemnot aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Appetitlosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

	Relugolix			**Leuprorelin**			**Relugolix vs. Leuprorelin**		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Verände-rung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Verände-rung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges‘ g [95-%-KI]**
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213									
Baseline	421 (98,6)	15,23 (15,68)		208 (97,7)	16,61 (19,14)				
Woche 5 Tag 1	415 (97,2)	18,15 (17,55)	2,62 (0,71)	203 (95,3)	16,37 (16,85)	0,35 (0,99)	2,28 [-0,03; 4,58]	0,0529	0,167 [-0,002; 0,337]
Woche 13 Tag 1	403 (94,4)	20,71 (18,06)	5,07 (0,77)	206 (96,7)	20,66 (18,99)	4,45 (1,07)	0,62 [-1,90; 3,13]	0,6308	0,041 [-0,128; 0,211]
Woche 25 Tag 1	407 (95,3)	21,05 (19,92)	5,79 (0,85)	203 (95,3)	20,63 (19,42)	4,53 (1,18)	1,26 [-1,51; 4,04]	0,3722	0,077 [-0,092; 0,247]
Woche 37 Tag 1	394 (92,3)	20,87 (19,4)	5,89 (0,86)	195 (91,5)	21,99 (20,12)	5,68 (1,21)	0,21 [-2,62; 3,04]	0,8840	0,013 [-0,160; 0,186]
Woche 49 Tag 1	391 (91,6)	21,34 (20,4)	6,30 (0,90)	186 (87,3)	23,36 (19,62)	7,39 (1,27)	-1,08 [-4,08; 1,91]	0,4765	-0,063 [-0,240; 0,113]
Gesamt	424 (99,3)	20,78 (16,62)	5,14 (0,65)	212 (99,5)	20,52 (16,25)	4,48 (0,90)	0,66 [-1,43; 2,74]	0,5367	0,042 [-0,124; 0,208]
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357									
Baseline	705 (98,3)	18,17 (18,31)		351 (98,3)	17,82 (19,10)				
Woche 5 Tag 1	690 (96,2)	19,47 (18,45)	1,65 (0,59)	346 (96,9)	17,76 (17,21)	0,32 (0,80)	1,32 [-0,54; 3,19]	0,1645	0,092 [-0,038; 0,222]
Woche 13 Tag 1	680 (94,8)	22,35 (18,69)	4,53 (0,64)	345 (96,6)	22,13 (19,81)	4,65 (0,88)	-0,12 [-2,17; 1,93]	0,9050	-0,008 [-0,138; 0,122]

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Woche 25 Tag 1	677 (94,4)	23,19 (20,71)	5,71 (0,69)	334 (93,6)	21,96 (19,58)	4,88 (0,95)	0,83 [-1,40; 3,05]	0,4669	0,049 [-0,083; 0,181]
Woche 37 Tag 1	642 (89,5)	22,45 (20,22)	5,56 (0,72)	315 (88,2)	23,03 (20,16)	5,93 (1,01)	-0,36 [-2,73; 2,00]	0,7628	-0,021 [-0,156; 0,115]
Woche 49 Tag 1	627 (87,4)	22,67 (20,36)	5,92 (0,74)	296 (82,9)	23,72 (19,80)	6,98 (1,04)	-1,06 [-3,50; 1,38]	0,3953	-0,060 [-0,199; 0,080]
Gesamt	708 (98,7)	22,45 (17,01)	4,67 (0,54)	355 (99,4)	21,83 (16,67)	4,55 (0,74)	0,12 [-1,59; 1,83]	0,8894	0,007 [-0,121; 0,136]
Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Kontinuitätsanalyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-35 aufgeführt. KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MW: Mittelwert; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (bei dieser Analyse gleichzusetzen mit der Rücklaufquote); SD: Standard Deviation; SE: Standard Error									

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline" der Skala Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213									
Baseline	421 (98,6)	10,45 (15,22)		208 (97,7)	10,66 (16,38)				
Woche 5 Tag 1	415 (97,2)	11,16 (16,42)	0,38 (0,73)	203 (95,3)	10,26 (16,83)	-0,21 (1,02)	0,59 [-1,78; 2,97]	0,6243	0,042 [-0,127; 0,211]
Woche 13 Tag 1	403	12,53	1,87 (0,82)	206	11,33	0,45 (1,14)	1,42	0,3018	0,090 [-0,080; 0,259]

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
	(94,4)	(18,46)		(96,7)	(18,14)		[-1,28; 4,11]		
Woche 25 Tag 1	407 (95,3)	11,71 (16,69)	1,13 (0,76)	203 (95,3)	10,51 (16,97)	-0,35 (1,06)	1,47 [-1,02; 3,96]	0,2455	0,101 [-0,069; 0,270]
Woche 37 Tag 1	394 (92,3)	11,80 (17,58)	1,40 (0,78)	195 (91,5)	11,03 (17,41)	0,25 (1,10)	1,15 [-1,42; 3,72]	0,3805	0,077 [-0,096; 0,251]
Woche 49 Tag 1	391 (91,6)	12,53 (19,11)	1,90 (0,91)	186 (87,3)	14,96 (20,03)	4,47 (1,29)	-2,57 [-5,62; 0,47]	0,097	-0,148 [-0,325; 0,028]
Gesamt	424 (99,3)	12,17 (14,54)	1,34 (0,60)	212 (99,5)	11,69 (14,76)	0,92 (0,83)	0,41 [-1,50; 2,32]	0,6719	0,027 [-0,140; 0,193]
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357									
Baseline	705 (98,3)	14,54 (20,48)		351 (98,3)	14,15 (20,45)				
Woche 5 Tag 1	690 (96,2)	13,02 (17,87)	-1,20 (0,61)	346 (96,9)	12,09 (18,54)	-1,78 (0,83)	0,57 [-1,37; 2,52]	0,5637	0,038 [-0,092; 0,168]
Woche 13 Tag 1	680 (94,8)	14,07 (19,44)	-0,12 (0,68)	345 (96,6)	13,19 (20,11)	-0,83 (0,94)	0,72 [-1,48; 2,92]	0,5231	0,043 [-0,088; 0,173]
Woche 25 Tag 1	677 (94,4)	14,67 (20,14)	0,67 (0,69)	334 (93,6)	12,43 (19,32)	-1,20 (0,96)	1,87 [-0,39; 4,12]	0,1042	0,109 [-0,022; 0,241]
Woche 37 Tag 1	642 (89,5)	13,60 (19,01)	0,05 (0,69)	315 (88,2)	12,75 (19,06)	-0,74 (0,96)	0,79 [-1,47; 3,04]	0,4942	0,047 [-0,089; 0,183]
Woche 49 Tag 1	627 (87,4)	14,65 (20,56)	0,93 (0,77)	296 (82,9)	15,99 (20,44)	2,80 (1,09)	-1,86 [-4,41; 0,69]	0,1517	-0,101 [-0,240; 0,039]
Gesamt	708 (98,7)	14,29 (16,05)	0,07 (0,52)	355 (99,4)	13,60 (16,63)	-0,35 (0,72)	0,42 [-1,23; 2,06]	0,6206	0,025 [-0,104; 0,153]

Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Kontinuitätsanalyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-35 aufgeführt.
KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MW: Mittelwert; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (bei

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
dieser Analyse gleichzusetzen mit der Rücklaufquote); SD: Standard Deviation; SE: Standard Error									

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline" der Skala Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213									
Baseline	421 (98,6)	1,46 (6,69)		208 (97,7)	1,20 (5,17)				
Woche 5 Tag 1	415 (97,2)	1,57 (5,39)	-0,09 (0,30)	203 (95,3)	2,30 (7,43)	0,83 (0,42)	-0,93 [-1,92; 0,06]	0,0669	-0,159 [-0,328; 0,011]
Woche 13 Tag 1	403 (94,4)	1,99 (7,16)	0,26 (0,33)	206 (96,7)	1,54 (5,37)	-0,03 (0,45)	0,29 [-0,79; 1,36]	0,5993	0,045 [-0,124; 0,214]
Woche 25 Tag 1	407 (95,3)	1,97 (6,74)	0,47 (0,36)	203 (95,3)	2,13 (8,51)	0,58 (0,50)	-0,12 [-1,31; 1,08]	0,8478	-0,017 [-0,186; 0,153]
Woche 37 Tag 1	394 (92,3)	1,86 (6,68)	0,40 (0,39)	195 (91,5)	2,56 (9,82)	1,03 (0,56)	-0,63 [-1,96; 0,7]	0,3511	-0,083 [-0,256; 0,091]
Woche 49 Tag 1	391 (91,6)	1,58 (5,69)	0,03 (0,31)	186 (87,3)	1,79 (8,11)	0,33 (0,45)	-0,30 [-1,35; 0,75]	0,5775	-0,049 [-0,226; 0,127]
Gesamt	424 (99,3)	1,92 (4,59)	0,21 (0,22)	212 (99,5)	2,15 (5,43)	0,55 (0,31)	-0,34 [-1,05; 0,37]	0,3524	-0,051 [-0,218; 0,115]

	Relugolix			**Leuprorelin**			**Relugolix vs. Leuprorelin**		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357									
Baseline	705 (98,3)	1,96 (7,36)		351 (98,3)	2,04 (7,33)				
Woche 5 Tag 1	690 (96,2)	1,91 (6,35)	-0,03 (0,27)	346 (96,9)	2,99 (8,74)	1,08 (0,37)	-1,12 [-1,98; -0,25]	0,0113	-0,168 [-0,298; -0,038]
Woche 13 Tag 1	680 (94,8)	2,28 (7,47)	0,29 (0,27)	345 (96,6)	2,03 (7,13)	0,07 (0,38)	0,22 [-0,68; 1,12]	0,6314	0,032 [-0,099; 0,162]
Woche 25 Tag 1	677 (94,4)	2,34 (7,36)	0,56 (0,30)	334 (93,6)	2,74 (9,58)	0,98 (0,42)	-0,43 [-1,43; 0,57]	0,4031	-0,057 [-0,189; 0,075]
Woche 37 Tag 1	642 (89,5)	2,21 (7,61)	0,51 (0,33)	315 (88,2)	2,75 (9,28)	0,98 (0,46)	-0,47 [-1,56; 0,62]	0,4012	-0,058 [-0,194; 0,078]
Woche 49 Tag 1	627 (87,4)	1,59 (5,50)	-0,16 (0,25)	296 (82,9)	2,48 (8,32)	0,68 (0,36)	-0,84 [-1,66; -0,01]	0,0471	-0,139 [-0,279; 0]
Gesamt	708 (98,7)	2,22 (5,03)	0,23 (0,19)	355 (99,4)	2,76 (6,84)	0,76 (0,27)	-0,53 [-1,14; 0,09]	0,0923	-0,075 [-0,203; 0,054]

Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Kontinuitätsanalyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-35 aufgeführt.

KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MW: Mittelwert; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (bei dieser Analyse gleichzusetzen mit der Rücklaufquote); SD: Standard Deviation; SE: Standard Error

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Atemnot aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

	Relugolix			**Leuprorelin**			**Relugolix vs. Leuprorelin**		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Verände-rung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Verände-rung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges‘ g [95-%-KI]**
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213									
Baseline	421 (98,6)	8,95 (17,72)		208 (97,7)	9,61 (19,75)				
Woche 5 Tag 1	415 (97,2)	9,88 (17,99)	0,73 (0,67)	203 (95,3)	9,69 (18,74)	0,33 (0,94)	0,4 [-1,79; 2,58]	0,7203	0,031 [-0,138; 0,200]
Woche 13 Tag 1	403 (94,4)	10,50 (17,98)	1,39 (0,73)	206 (96,7)	12,78 (20,39)	3,48 (1,01)	-2,08 [-4,46; 0,3]	0,0860	-0,148 [-0,318; 0,021]
Woche 25 Tag 1	407 (95,3)	11,96 (19,96)	3,04 (0,82)	203 (95,3)	13,30 (21,33)	4,06 (1,15)	-1,03 [-3,73; 1,68]	0,4561	-0,064 [-0,234; 0,105]
Woche 37 Tag 1	394 (92,3)	12,94 (21,37)	4,12 (0,90)	195 (91,5)	15,56 (23,76)	5,70 (1,28)	-1,58 [-4,59; 1,43]	0,3037	-0,090 [-0,264; 0,083]
Woche 49 Tag 1	391 (91,6)	13,73 (20,16)	5,07 (0,90)	186 (87,3)	16,31 (22,53)	7,13 (1,29)	-2,06 [-5,1; 0,98]	0,1833	-0,118 [-0,295; 0,058]
Gesamt	424 (99,3)	11,96 (16,60)	2,87 (0,59)	212 (99,5)	13,23 (17,86)	4,14 (0,82)	-1,27 [-3,17; 0,62]	0,1885	-0,081 [-0,248; 0,085]
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357									
Baseline	705 (98,3)	9,50 (18,19)		351 (98,3)	9,69 (19,38)				
Woche 5 Tag 1	690 (96,2)	9,47 (17,33)	-0,02 (0,54)	346 (96,9)	10,60 (19,41)	1,03 (0,74)	-1,05 [-2,78; 0,69]	0,2360	-0,079 [-0,209; 0,051]
Woche 13 Tag 1	680 (94,8)	10,88 (18,34)	1,42 (0,62)	345 (96,6)	13,72 (21,68)	4,28 (0,86)	-2,87 [-4,87; -0,86]	0,0051	-0,186 [-0,317; -0,056]

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Woche 25 Tag 1	677 (94,4)	12,85 (20,69)	3,45 (0,69)	334 (93,6)	13,97 (22,02)	4,69 (0,96)	-1,24 [-3,51; 1,02]	0,2826	-0,072 [-0,204; 0,060]
Woche 37 Tag 1	642 (89,5)	13,34 (21,32)	4,30 (0,74)	315 (88,2)	15,45 (23,37)	6,07 (1,04)	-1,77 [-4,21; 0,67]	0,1548	-0,098 [-0,234; 0,038]
Woche 49 Tag 1	627 (87,4)	13,61 (19,92)	4,68 (0,75)	296 (82,9)	16,44 (23,13)	7,91 (1,06)	-3,23 [-5,73; -0,73]	0,0113	-0,178 [-0,317; -0,038]
Gesamt	708 (98,7)	12,13 (16,30)	2,76 (0,5)	355 (99,4)	14,08 (18,88)	4,80 (0,69)	-2,03 [-3,62; -0,44]	0,0122	-0,123 [-0,252; 0,005]
Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Kontinuitätsanalyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-35 aufgeführt. KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MW: Mittelwert; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (bei dieser Analyse gleichzusetzen mit der Rücklaufquote); SD: Standard Deviation; SE: Standard Error									

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline" der Skala Appetitlosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213									
Baseline	421 (98,6)	5,07 (14,21)		208 (97,7)	6,57 (16,53)				
Woche 5 Tag 1	415 (97,2)	4,98 (14,35)	0,04 (0,68)	203 (95,3)	5,91 (15,84)	0,70 (0,95)	-0,65 [-2,89; 1,58]	0,566	-0,05 [-0,219; 0,12]
Woche 13 Tag 1	403	5,05	-0,20 (0,66)	206	5,83	0,42 (0,92)	-0,62	0,5748	-0,048 [-0,217; 0,121]

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
	(94,4)	(14,35)		(96,7)	(15,74)		[-2,78; 1,54]		
Woche 25 Tag 1	407 (95,3)	6,22 (14,08)	1,40 (0,71)	203 (95,3)	6,08 (14,88)	0,68 (1,00)	0,72 [-1,63; 3,07]	0,5470	0,052 [-0,117; 0,222]
Woche 37 Tag 1	394 (92,3)	4,40 (16,19)	-0,23 (0,71)	195 (91,5)	6,50 (17,36)	1,40 (1,01)	-1,63 [-3,99; 0,74]	0,1779	-0,120 [-0,293; 0,053]
Woche 49 Tag 1	391 (91,6)	5,37 (13,15)	0,91 (0,71)	186 (87,3)	5,56 (15,07)	0,88 (1,01)	0,03 [-2,34; 2,40]	0,9814	0,002 [-0,174; 0,178]
Gesamt	424 (99,3)	5,47 (11,20)	0,39 (0,48)	212 (99,5)	6,34 (12,38)	0,82 (0,67)	-0,43 [-1,96; 1,10]	0,5808	-0,032 [-0,199; 0,134]
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357									
Baseline	705 (98,3)	7,80 (18,39)		351 (98,3)	8,36 (18,68)				
Woche 5 Tag 1	690 (96,2)	5,27 (14,24)	-2,12 (0,56)	346 (96,9)	7,51 (18,16)	0,10 (0,78)	-2,22 [-4,05; -0,39]	0,0174	-0,158 [-0,288; -0,028]
Woche 13 Tag 1	680 (94,8)	5,54 (15,15)	-1,92 (0,55)	345 (96,6)	5,80 (15,83)	-1,70 (0,75)	-0,21 [-1,98; 1,55]	0,8122	-0,016 [-0,146; 0,115]
Woche 25 Tag 1	677 (94,4)	6,50 (15,82)	-0,66 (0,57)	334 (93,6)	5,99 (15,2)	-1,08 (0,79)	0,42 [-1,44; 2,27]	0,6595	0,030 [-0,102; 0,161]
Woche 37 Tag 1	642 (89,5)	5,45 (14,89)	-1,45 (0,60)	315 (88,2)	6,35 (16,46)	-0,53 (0,84)	-0,91 [-2,87; 1,05]	0,3620	-0,063 [-0,199; 0,072]
Woche 49 Tag 1	627 (87,4)	5,69 (14,76)	-1,04 (0,60)	296 (82,9)	6,53 (16,08)	0,05 (0,85)	-1,09 [-3,08; 0,9]	0,2833	-0,077 [-0,216; 0,063]
Gesamt	708 (98,7)	6,06 (11,59)	-1,44 (0,40)	355 (99,4)	7,11 (13,49)	-0,63 (0,55)	-0,80 [-2,07; 0,46]	0,2112	-0,057 [-0,186; 0,071]

Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Kontinuitätsanalyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-35 aufgeführt.
KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MW: Mittelwert; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (bei

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
dieser Analyse gleichzusetzen mit der Rücklaufquote); SD: Standard Deviation; SE: Standard Error									

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline" der Skala Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213									
Baseline	421 (98,6)	16,39 (22,26)		208 (97,7)	15,87 (23,39)				
Woche 5 Tag 1	415 (97,2)	20,88 (24,14)	4,18 (1,02)	203 (95,3)	16,75 (21,08)	0,67 (1,43)	3,51 [0,16; 6,86]	0,0401	0,177 [0,008; 0,347]
Woche 13 Tag 1	403 (94,4)	22,58 (24,55)	5,72 (1,06)	206 (96,7)	18,77 (23,36)	2,93 (1,47)	2,79 [-0,65; 6,24]	0,1116	0,138 [-0,031; 0,307]
Woche 25 Tag 1	407 (95,3)	24,24 (25,13)	7,58 (1,11)	203 (95,3)	20,53 (24,38)	4,72 (1,55)	2,86 [-0,78; 6,50]	0,1228	0,134 [-0,035; 0,304]
Woche 37 Tag 1	394 (92,3)	22,00 (24,39)	5,56 (1,13)	195 (91,5)	19,32 (24,58)	3,49 (1,59)	2,07 [-1,66; 5,79]	0,2769	0,096 [-0,077; 0,269]
Woche 49 Tag 1	391 (91,6)	21,91 (25,38)	5,22 (1,15)	186 (87,3)	20,61 (24,74)	4,69 (1,64)	0,52 [-3,31; 4,35]	0,7887	0,024 [-0,152; 0,200]
Gesamt	424 (99,3)	22,67 (20,98)	5,65 (0,82)	212 (99,5)	19,33 (18,82)	3,30 (1,14)	2,35 [-0,27; 4,97]	0,0785	0,113 [-0,054; 0,279]

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357									
Baseline	705 (98,3)	18,39 (24,50)		351 (98,3)	17,76 (24,13)				
Woche 5 Tag 1	690 (96,2)	21,55 (24,75)	3,06 (0,82)	346 (96,9)	17,63 (22,14)	-0,31 (1,12)	3,37 [0,74; 6,00]	0,0121	0,166 [0,036; 0,297]
Woche 13 Tag 1	680 (94,8)	23,33 (25,93)	4,75 (0,87)	345 (96,6)	20,68 (24,59)	2,95 (1,21)	1,80 [-1,03; 4,64]	0,2122	0,083 [-0,047; 0,213]
Woche 25 Tag 1	677 (94,4)	24,42 (26,17)	6,04 (0,89)	334 (93,6)	20,96 (24,37)	3,77 (1,24)	2,27 [-0,64; 5,19]	0,1264	0,103 [-0,029; 0,235]
Woche 37 Tag 1	642 (89,5)	22,69 (24,69)	4,67 (0,89)	315 (88,2)	20,53 (24,13)	3,21 (1,24)	1,46 [-1,45; 4,36]	0,3250	0,068 [-0,068; 0,203]
Woche 49 Tag 1	627 (87,4)	22,17 (25,20)	4,15 (0,91)	296 (82,9)	21,06 (24,00)	3,78 (1,29)	0,36 [-2,65; 3,37]	0,8122	0,017 [-0,122; 0,156]
Gesamt	708 (98,7)	23,19 (21,26)	4,54 (0,66)	355 (99,4)	20,54 (19,02)	2,68 (0,90)	1,85 [-0,21; 3,92]	0,0782	0,086 [-0,042; 0,215]

Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Kontinuitätsanalyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-35 aufgeführt.

KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MW: Mittelwert; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (bei dieser Analyse gleichzusetzen mit der Rücklaufquote); SD: Standard Deviation; SE: Standard Error

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

	Relugolix			**Leuprorelin**			**Relugolix vs. Leuprorelin**		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Verände-rung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Verände-rung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges‘ g [95-%-KI]**
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213									
Baseline	421 (98,6)	3,80 (12,01)		208 (97,7)	5,61 (14,86)				
Woche 5 Tag 1	415 (97,2)	5,38 (13,92)	0,95 (0,66)	203 (95,3)	4,60 (11,99)	-0,20 (0,93)	1,15 [-1,02; 3,31]	0,2974	0,090 [-0,079; 0,259]
Woche 13 Tag 1	403 (94,4)	6,29 (15,21)	2,04 (0,73)	206 (96,7)	5,02 (13,24)	0,38 (1,02)	1,66 [-0,75; 4,07]	0,1756	0,118 [-0,052; 0,287]
Woche 25 Tag 1	407 (95,3)	7,70 (16,89)	3,51 (0,84)	203 (95,3)	6,57 (16,27)	2,03 (1,18)	1,48 [-1,31; 4,27]	0,2970	0,091 [-0,079; 0,260]
Woche 37 Tag 1	394 (92,3)	6,60 (15,09)	2,48 (0,80)	195 (91,5)	5,81 (16,24)	1,44 (1,13)	1,04 [-1,62; 3,70]	0,4431	0,068 [-0,105; 0,241]
Woche 49 Tag 1	391 (91,6)	6,39 (15,89)	2,18 (0,84)	186 (87,3)	6,45 (17,85)	2,13 (1,20)	0,05 [-2,78; 2,88]	0,9741	0,003 [-0,173; 0,179]
Gesamt	424 (99,3)	6,80 (11,71)	2,23 (0,54)	212 (99,5)	5,85 (11,24)	1,16 (0,75)	1,08 [-0,67; 2,82]	0,2260	0,072 [-0,094; 0,238]
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357									
Baseline	705 (98,3)	4,59 (12,91)		351 (98,3)	5,60 (14,81)				
Woche 5 Tag 1	690 (96,2)	5,70 (14,13)	0,62 (0,52)	346 (96,9)	5,01 (13,92)	-0,26 (0,72)	0,87 [-0,81; 2,56]	0,3091	0,068 [-0,062; 0,198]
Woche 13 Tag 1	680 (94,8)	6,27 (14,91)	1,38 (0,55)	345 (96,6)	5,70 (13,79)	0,51 (0,76)	0,87 [-0,92; 2,66]	0,3389	0,064 [-0,067; 0,194]

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Woche 25 Tag 1	677 (94,4)	7,14 (16,01)	2,26 (0,62)	334 (93,6)	6,59 (15,82)	1,52 (0,87)	0,74 [-1,31; 2,79]	0,4781	0,048 [-0,084; 0,179]
Woche 37 Tag 1	642 (89,5)	6,23 (14,64)	1,57 (0,62)	315 (88,2)	6,56 (16,80)	1,69 (0,88)	-0,12 [-2,18; 1,94]	0,9099	-0,008 [-0,144; 0,128]
Woche 49 Tag 1	627 (87,4)	6,11 (15,30)	1,41 (0,62)	296 (82,9)	5,74 (16,26)	0,77 (0,89)	0,64 [-1,43; 2,72]	0,5419	0,043 [-0,096; 0,182]
Gesamt	708 (98,7)	6,51 (11,39)	1,45 (0,41)	355 (99,4)	6,02 (11,00)	0,85 (0,56)	0,60 [-0,68; 1,89]	0,3574	0,042 [-0,087; 0,170]
Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Kontinuitätsanalyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-35 aufgeführt. KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MW: Mittelwert; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (bei dieser Analyse gleichzusetzen mit der Rücklaufquote); SD: Standard Deviation; SE: Standard Error									

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline" der Skala Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213									
Baseline	421 (98,6)	9,66 (18,16)		208 (97,7)	7,53 (18)				
Woche 5 Tag 1	415 (97,2)	9,24 (17,43)	0,21 (0,82)	203 (95,3)	8,21 (18,42)	0,23 (1,14)	-0,01 [-2,68; 2,65]	0,9916	-0,001 [-0,170; 0,168]
Woche 13 Tag 1	403	10,84	1,63 (0,86)	206	7,60	-0,09 (1,19)	1,71	0,2293	0,104 [-0,065; 0,273]

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
	(94,4)	(18,99)		(96,7)	(18,67)		[-1,08; 4,51]		
Woche 25 Tag 1	407 (95,3)	12,20 (20,56)	3,05 (0,92)	203 (95,3)	7,39 (17,08)	0,21 (1,28)	2,84 [-0,18; 5,86]	0,0655	0,161 [-0,008; 0,331]
Woche 37 Tag 1	394 (92,3)	12,10 (19,83)	3,21 (0,91)	195 (91,5)	8,03 (17,53)	0,12 (1,27)	3,09 [0,10; 6,08]	0,0431	0,177 [0,004; 0,351]
Woche 49 Tag 1	391 (91,6)	11,68 (20,6)	2,85 (0,99)	186 (87,3)	10,22 (20,73)	2,32 (1,40)	0,54 [-2,76; 3,83]	0,7497	0,028 [-0,148; 0,205]
Gesamt	424 (99,3)	11,19 (15,33)	2,19 (0,67)	212 (99,5)	8,54 (14,97)	0,56 (0,92)	1,63 [-0,50; 3,76]	0,1325	0,095 [-0,072; 0,261]
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357									
Baseline	705 (98,3)	10,83 (20,13)		351 (98,3)	10,16 (20,66)				
Woche 5 Tag 1	690 (96,2)	9,28 (17,81)	-0,75 (0,65)	346 (96,9)	10,21 (20,42)	0,43 (0,89)	-1,19 [-3,27; 0,90]	0,2651	-0,074 [-0,204; 0,056]
Woche 13 Tag 1	680 (94,8)	10,93 (19,40)	1,01 (0,69)	345 (96,6)	10,05 (19,90)	0,40 (0,95)	0,61 [-1,61; 2,83]	0,5904	0,036 [-0,095; 0,166]
Woche 25 Tag 1	677 (94,4)	11,72 (20,45)	1,97 (0,75)	334 (93,6)	10,98 (20,49)	2,04 (1,04)	-0,07 [-2,51; 2,37]	0,9563	-0,004 [-0,135; 0,128]
Woche 37 Tag 1	642 (89,5)	11,79 (20,26)	2,38 (0,76)	315 (88,2)	11,32 (20,83)	2,45 (1,06)	-0,07 [-2,55; 2,41]	0,9562	-0,004 [-0,139; 0,132]
Woche 49 Tag 1	627 (87,4)	11,22 (20,64)	1,92 (0,80)	296 (82,9)	11,82 (21,76)	3,00 (1,14)	-1,08 [-3,74; 1,59]	0,4279	-0,056 [-0,195; 0,083]
Gesamt	708 (98,7)	11,13 (15,58)	1,31 (0,54)	355 (99,4)	11,26 (17,42)	1,66 (0,74)	-0,36 [-2,06; 1,34]	0,6800	-0,02 [-0,149; 0,108]

Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Kontinuitätsanalyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-35 aufgeführt.
KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MW: Mittelwert; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (bei

	Relugolix			**Leuprorelin**			**Relugolix vs. Leuprorelin**		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Verände-rung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Verände-rung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
dieser Analyse gleichzusetzen mit der Rücklaufquote); SD: Standard Deviation; SE: Standard Error									

Grafische Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Teilpopulation b)

Abbildung 4-36: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Fatigue für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-37: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Schmerz für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-38: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Übelkeit und Erbrechen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-39: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Atemnot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-40: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Appetitlosigkeit für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-41: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Schlaflosigkeit für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-42: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Diarrhoe für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-43: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Obstipation für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Gesamtpopulation

Abbildung 4-44: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Fatigue für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-45: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Schmerz für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-46: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Übelkeit und Erbrechen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-47: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Atemnot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-48: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Appetitlosigkeit für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-49: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Schlaflosigkeit für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-50: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Diarrhoe für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-51: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Obstipation für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Lediglich eine Studie erfüllt alle Einschlusskriterien, sodass die Beurteilung des Zusatznutzens nur durch die Darstellung der Studie HERO erfolgt. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, sodass eine Übertragbarkeit als gegeben erachtet wird.

4.3.1.3.3.3 Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire PR25)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkts „Symptomatik (EORTC QLQ-PR25)“

Studie	Operationalisierung
HERO	Mithilfe des Kernfragebogens EORTC QLQ-C30 werden die Symptome erhoben, die allgemein mit onkologischen Erkrankungen assoziiert sind. Das Modul PR25 des EORTC QLQ dient der Erfassung von prostatakarzinomspezifischen Symptomen und ist somit eine Ergänzung des Kernfragebogens für das Anwendungsgebiet Prostatakarzinom. Der Fragebogen EORTC QLQ-PR25 dient sowohl der Einschätzung der Funktionalität als auch der Symptomatik der Patienten. Dabei gelten die Symptomskalen Miktionsbeschwerden, Darmfunktion, Nebenwirkungen der Hormontherapie und Inkontinenzhilfe als patientenrelevante Endpunkte in der Kategorie „Morbidität“, sofern sie in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 abgefragt worden sind. Die Erhebung der einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-PR25 erfolgte an Baseline (Tag 1), Woche 5, Woche 13, Woche 25, Woche 37, Woche 49 und der Visite beim 30-Tage-Safety-Follow-up. Da nur die Auswirkungen der jeweiligen Behandlung auf die Symptomatik untersucht werden sollte, beinhalten die nachfolgend beschriebenen Analysen nicht den Erhebungszeitpunkt „Visite beim 30-Tage-Safety-Follow-up“. Die Patienten schätzten ihre einzelnen Symptome mithilfe der Werteskala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) Punkten ein. Durch eine lineare Transformation dieser Punkte ergab sich eine Skala von 0–100 für jede einzelne Symptomskala. Eine erhöhte Punktzahl der jeweiligen Skala weist somit auf eine Verschlechterung der Symptomatik hin. Patienten mit einem fHSPC werden in der Regel palliativ behandelt. Aufgrund der notwendigen Testosteronsuppression im Rahmen einer ADT sind dabei eher negative Auswirkungen auf Symptomatik zu erwarten. Daher wird in dem vorliegenden Dossier die Verschlechterung der Symptomatik innerhalb des Behandlungszeitraums betrachtet. Grundlage der Analysen bildet die mITT-Population der Teilpopulation b) bzw. der Gesamtpopulation (siehe Seite 89). Eine Verschlechterung von 15 % gilt als patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2), sodass eine TTE-Analyse für die Zeit bis zur Abweichung von

Studie	Operationalisierung
	15 Punkten von Baseline durchgeführt wird. Die Darstellung erfolgt mittels eines Kaplan-Meier-Plots und das 95-%-KI wurde mittels einer Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion für jeden Behandlungsarm berechnet. Das Cox-Proportional-Hazard-Model wurde zur Berechnung des HR und des dazugehörigen 95-%-KI unter Annahme einer Normalverteilung der Ereignisse verwendet. Dabei wurde die Behandlungsgruppe als Kovariate berücksichtigt und nach der Region, der Alterskategorie und ausschließlich bei der Gesamtpopulation zusätzlich nach dem Vorhandensein von Fernmetastasen stratifiziert. Der p-Wert wurde mittels des Wald-Tests berechnet. Patienten ohne einen Wert bei Baseline und / oder fehlenden Erhebung nach Baseline werden zu Baseline (Tag 1) zensiert. Alle anderen Patienten ohne Ereignis bei einer Visite werden zum letzten Erhebungszeitpunkt mit einem Wert oder ggf. den Todeszeitpunkt zensiert. Zusätzlich erfolgt eine Analyse der Symptomskalen des EORTC QLQ-PR25 als kontinuierlicher Endpunkt, wobei der Change-from-Baseline anhand des MMRM-Modells untersucht wird. Mithilfe des MMRM-Modells werden Angaben zum LSM (inkl. 95-%-KI), der die Veränderung zu Baseline je Behandlungsarm beinhaltet, zur Differenz der LSM von Leuprorelin und Relugolix (inkl. 95-%-KI und p-Wert) und zur standardisierten Mittelwertdifferenz anhand des Hedges‘ g (inkl. 95 -%-KI) getätigt. Die Behandlung, der Zeitpunkt der Visite, der Baselinewert, die Region, die Alterskategorie, die Behandlung-je-Visite-Interaktion und zusätzlich ausschließlich bei der Gesamtpopulation das Vorhandensein von Fernmetastasen fungierten als feste Effekte bei der unstrukturierten Kovarianzmatrix, auf der das MMRM-Modell basierte. Der Hedges‘ g wurde mithilfe einer Bias-Korrektur für kleine Stichproben berechnet.
EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; mITT-Population: modifizierte Intention-To-Treat-Population; MMRM: Mixed-Effect Model Repeat Measurement; TTE-Analyse: Time-To-Event-Analyse	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-PR25)" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HERO	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-PR25)“ ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studie HERO als hoch einzustufen, da die Kenntnis über die

Studienmedikation Einfluss auf die subjektiven Einschätzungen der Patienten bezüglich der Symptomatik haben kann. Obwohl das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, es keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt und auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-PR25)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-PR25)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Ergebnisse der TTE-Analysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

Skala	Studienarm	N	n (%)	HR [95-%-KI]	p-Wert
Teilpopulation b)					
Miktionsbeschwerden	Relugolix	427	143 (33,5)	1,3288 [0,975; 1,811]	0,0718
	Leuprorelin	213	56 (26,3)		
Darmfunktion	Relugolix	427	94 (22,0)	1,3094 [0,891; 1,924]	0,1697
	Leuprorelin	213	36 (16,9)		
Nebenwirkungen der Hormontherapie	Relugolix	427	214 (50,1)	0,9941 [0,790; 1,252]	0,9597
	Leuprorelin	213	111 (52,1)		
Inkontinenzhilfe	Relugolix	427	30 (7,0)	0,6320 [0,366; 1,091]	0,0997
	Leuprorelin	213	24 (11,3)		
Gesamtpopulation					
Miktionsbeschwerden	Relugolix	717	229 (31,9)	1,3074 [1,024; 1,669]	0,0314
	Leuprorelin	357	90 (25,2)		
Darmfunktion	Relugolix	717	145 (20,2)	1,1205 [0,837; 1,500]	0,4450
	Leuprorelin	357	66 (18,5)		
Nebenwirkungen der Hormontherapie	Relugolix	717	366 (51,0)	1,0183 [0,853; 1,216]	0,8409
	Leuprorelin	357	185 (51,8)		
Inkontinenzhilfe	Relugolix	717	56 (7,8)	0,8095 [0,526; 1,247]	0,3378
	Leuprorelin	357	34 (9,5)		

Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Time-To-Event-Analysen und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-46 aufgeführt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis

Für die der Morbidität zugeordneten Symptomskalen des EORTC QLQ-PR25 zeigen sich für Teilpopulation b) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Für die

Gesamtpopulation der Studie HERO liegt ein Vorteil für Leuprorelin in der Skala „Miktionsbeschwerden“ vor (HR: 1,3074 [95-%-KI: 1,024; 1,669], p = 0,0314). Allerdings wird dieser in der kontinuierlichen Analyse basierend auf dem MMRM-Modell (Gesamt: p = 0,1295, Hedges‘ g: 0,081 [95-%-KI: -0,047; 0,21]) und durch die Betrachtung des SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (RR: 0,991 [95-%-KI: 0,802; 1,224], p = 0,9415) nicht bestätigt.

Kaplan-Meier-Plots zum Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“

Teilpopulation b)

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Miktionsbeschwerden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Darmfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Nebenwirkungen der Hormontherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Inkontinenzhilfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Gesamtpopulation

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Miktionsbeschwerden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Darmfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Nebenwirkungen der Hormontherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

No. of Patients at Risk

Relugolix	717	266	241	235	212	212	201	178	176	168	144	143	103	0
Leuprolide	357	131	120	118	106	105	100	88	86	81	71	69	50	0

Relugolix vs Leuprolide
Hazard Ratio (95% CI): 0.810 (0.526, 1.247)
P-value: 0.3378

Relugolix Median (95% CI): 357.0 (NE, NE)
Leuprolide Median (95% CI): NE (344.0, NE)

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Inkontinenzhilfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Miktionsbeschwerden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

	Relugolix			**Leuprorelin**			**Relugolix vs. Leuprorelin**		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Verände-rung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Verände-rung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges‘ g [95-%-KI]**
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213									
Baseline	416 (97,4)	16,85 (15,61)		207 (97,2)	17,91 (14,61)				
Woche 5 Tag 1	412 (96,5)	18,05 (15,71)	1,21 (0,53)	203 (95,3)	16,52 (13,17)	-1,05 (0,74)	2,25 [0,54; 3,97]	0,0101	0,223 [0,053; 0,394]
Woche 13 Tag 1	402 (94,1)	18,79 (16,07)	2,17 (0,61)	206 (96,7)	18,99 (14,48)	1,68 (0,84)	0,49 [-1,48; 2,46]	0,6245	0,043 [-0,127; 0,212]
Woche 25 Tag 1	407 (95,3)	20,06 (17,42)	3,27 (0,64)	203 (95,3)	19,95 (14,71)	2,41 (0,89)	0,86 [-1,24; 2,96]	0,4205	0,070 [-0,100; 0,240]
Woche 37 Tag 1	393 (92,0)	19,36 (17,14)	2,47 (0,63)	194 (91,1)	19,01 (14,97)	1,65 (0,89)	0,83 [-1,26; 2,92]	0,4361	0,068 [-0,106; 0,242]
Woche 49 Tag 1	390 (91,3)	18,63 (17,38)	1,71 (0,68)	186 (87,3)	19,29 (14,59)	1,83 (0,97)	-0,12 [-2,39; 2,15]	0,9172	-0,009 [-0,186; 0,168]
Gesamt	424 (99,3)	19,11 (14,94)	2,17 (0,49)	212 (99,5)	18,88 (12,51)	1,30 (0,67)	0,86 [-0,69; 2,41]	0,2753	0,073 [-0,094; 0,240]
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357									
Baseline	699 (97,5)	18,89 (16,41)		350 (98)	19,99 (15,82)				
Woche 5 Tag 1	684 (95,4)	18,80 (16,02)	0,20 (0,46)	346 (96,9)	18,09 (14,41)	-1,33 (0,63)	1,53 [0,07; 3,00]	0,0405	0,136 [0,006; 0,267]
Woche 13 Tag 1	677 (94,4)	19,00 (16,58)	0,46 (0,51)	344 (96,4)	19,10 (15,37)	-0,09 (0,71)	0,55 [-1,10; 2,20]	0,5131	0,044 [-0,087; 0,174]

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Woche 25 Tag 1	677 (94,4)	20,21 (17,43)	1,70 (0,54)	333 (93,3)	19,87 (15,42)	0,53 (0,76)	1,17 [-0,60; 2,94]	0,1952	0,087 [-0,045; 0,219]
Woche 37 Tag 1	641 (89,4)	19,10 (16,97)	0,77 (0,55)	314 (88)	18,63 (15,56)	-0,37 (0,76)	1,14 [-0,64; 2,92]	0,2096	0,086 [-0,05; 0,222]
Woche 49 Tag 1	625 (87,2)	18,79 (16,69)	0,62 (0,56)	296 (82,9)	18,93 (15,18)	-0,19 (0,79)	0,80 [-1,04; 2,64]	0,3930	0,060 [-0,080; 0,200]
Gesamt	708 (98,7)	19,43 (14,84)	0,75 (0,43)	355 (99,4)	19,16 (13,35)	-0,29 (0,58)	1,04 [-0,30; 2,38]	0,1295	0,081 [-0,047; 0,210]
Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Kontinuitätsanalyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-46 aufgeführt. KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MW: Mittelwert; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (bei dieser Analyse gleichzusetzen mit der Rücklaufquote); SD: Standard Deviation; SE: Standard Error									

Tabelle 4-50: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline" der Skala Darmfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213									
Baseline	416 (97,4)	3,67 (6,68)		207 (97,2)	3,62 (7,23)				
Woche 5 Tag 1	412 (96,5)	4,11 (7,20)	0,16 (0,32)	203 (95,3)	3,86 (7,24)	0,08 (0,45)	0,07 [-0,97; 1,12]	0,8934	0,012 [-0,158; 0,182]
Woche 13 Tag 1	402	4,75	0,95 (0,35)	206	4,17	0,46 (0,48)	0,49	0,3936	0,075 [-0,095; 0,245]

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
	(94,1)	(8,14)		(96,7)	(6,52)		[-0,63; 1,61]		
Woche 25 Tag 1	407 (95,3)	5,63 (10,07)	1,90 (0,45)	203 (95,3)	4,64 (8,42)	0,89 (0,63)	1,01 [-0,48; 2,49]	0,1846	0,115 [-0,055; 0,286]
Woche 37 Tag 1	393 (92,0)	5,73 (8,69)	1,91 (0,40)	194 (91,1)	4,94 (8,07)	1,25 (0,56)	0,67 [-0,65; 1,98]	0,3194	0,088 [-0,086; 0,262]
Woche 49 Tag 1	390 (91,3)	5,19 (8,88)	1,52 (0,45)	186 (87,3)	5,78 (9,95)	1,94 (0,64)	-0,43 [-1,93; 1,07]	0,5745	-0,051 [-0,228; 0,126]
Gesamt	424 (99,3)	5,24 (7,23)	1,29 (0,28)	212 (99,5)	4,69 (6,24)	0,93 (0,39)	0,36 [-0,54; 1,26]	0,4324	0,048 [-0,119; 0,215]
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357									
Baseline	699 (97,5)	4,17 (7,67)		350 (98,0)	3,83 (7,56)				
Woche 5 Tag 1	684 (95,4)	3,98 (7,08)	-0,19 (0,25)	346 (96,9)	3,66 (6,88)	-0,28 (0,33)	0,09 [-0,69; 0,87]	0,8251	0,015 [-0,116; 0,145]
Woche 13 Tag 1	677 (94,4)	4,49 (7,92)	0,47 (0,28)	344 (96,4)	4,46 (7,39)	0,57 (0,38)	-0,11 [-1,00; 0,79]	0,8146	-0,016 [-0,147; 0,115]
Woche 25 Tag 1	677 (94,4)	5,47 (10,08)	1,51 (0,34)	333 (93,3)	4,55 (7,88)	0,74 (0,48)	0,77 [-0,36; 1,89]	0,1825	0,090 [-0,042; 0,222]
Woche 37 Tag 1	641 (89,4)	5,29 (8,54)	1,37 (0,32)	314 (88,0)	4,88 (7,94)	1,16 (0,44)	0,21 [-0,83; 1,26]	0,6902	0,028 [-0,109; 0,164]
Woche 49 Tag 1	625 (87,2)	5,17 (8,54)	1,34 (0,34)	296 (82,9)	5,72 (9,58)	1,93 (0,49)	-0,59 [-1,74; 0,55]	0,3097	-0,073 [-0,213; 0,067]
Gesamt	708 (98,7)	5,01 (7,07)	0,90 (0,23)	355 (99,4)	4,70 (6,27)	0,83 (0,31)	0,07 [-0,64; 0,79]	0,8405	0,010 [-0,119; 0,139]

Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Kontinuitätsanalyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-46 aufgeführt.
KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MW: Mittelwert; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (bei

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
dieser Analyse gleichzusetzen mit der Rücklaufquote); SD: Standard Deviation; SE: Standard Error									

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline" der Skala Nebenwirkungen der Hormontherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213									
Baseline	416 (97,4)	6,97 (8,63)		207 (97,2)	6,33 (7,96)				
Woche 5 Tag 1	412 (96,5)	11,43 (9,94)	4,02 (0,44)	203 (95,3)	9,88 (8,96)	2,97 (0,61)	1,05 [-0,35; 2,46]	0,1419	0,127 [-0,043; 0,298]
Woche 13 Tag 1	402 (94,1)	14,91 (11,36)	7,63 (0,50)	206 (96,7)	14,19 (10,33)	7,17 (0,69)	0,46 [-1,15; 2,07]	0,5759	0,049 [-0,121; 0,219]
Woche 25 Tag 1	407 (95,3)	15,96 (12,37)	8,77 (0,55)	203 (95,3)	15,60 (11,19)	8,61 (0,77)	0,16 [-1,64; 1,97]	0,8579	0,016 [-0,155; 0,186]
Woche 37 Tag 1	393 (92,0)	16,89 (12,14)	9,62 (0,57)	194 (91,1)	16,78 (11,81)	10,03 (0,80)	-0,40 [-2,28; 1,47]	0,6726	-0,037 [-0,211; 0,137]
Woche 49 Tag 1	390 (91,3)	17,22 (12,82)	9,98 (0,63)	186 (87,3)	17,71 (13,05)	11,00 (0,89)	-1,03 [-3,13; 1,08]	0,3394	-0,086 [-0,263; 0,091]
Gesamt	424 (99,3)	15,32 (10,03)	8,01 (0,43)	212 (99,5)	14,86 (9,36)	7,96 (0,60)	0,05 [-1,34; 1,44]	0,9446	0,005 [-0,162; 0,172]

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357									
Baseline	699 (97,5)	7,57 (8,88)		350 (98,0)	6,94 (8,44)				
Woche 5 Tag 1	684 (95,4)	11,60 (10,01)	3,91 (0,35)	346 (96,9)	9,76 (9,36)	2,38 (0,48)	1,53 [0,42; 2,64]	0,0070	0,180 [0,049; 0,311]
Woche 13 Tag 1	677 (94,4)	14,91 (11,25)	7,26 (0,39)	344 (96,4)	14,84 (10,77)	7,39 (0,54)	-0,13 [-1,40; 1,13]	0,8365	-0,014 [-0,145; 0,117]
Woche 25 Tag 1	677 (94,4)	16,45 (12,69)	8,93 (0,45)	333 (93,3)	16,05 (11,37)	8,59 (0,63)	0,34 [-1,14; 1,81]	0,6546	0,030 [-0,102; 0,162]
Woche 37 Tag 1	641 (89,4)	17,37 (12,26)	9,91 (0,47)	314 (88)	17,37 (12,33)	10,09 (0,65)	-0,18 [-1,71; 1,34]	0,8124	-0,016 [-0,153; 0,120]
Woche 49 Tag 1	625 (87,2)	17,23 (12,32)	10,04 (0,49)	296 (82,9)	18,41 (13,12)	11,01 (0,69)	-0,97 [-2,59; 0,65]	0,2422	-0,082 [-0,222; 0,057]
Gesamt	708 (98,7)	15,63 (10,07)	8,01 (0,35)	355 (99,4)	15,05 (9,53)	7,89 (0,48)	0,12 [-0,99; 1,22]	0,8369	0,011 [-0,118; 0,140]

Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Kontinuitätsanalyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-46 aufgeführt.

KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MW: Mittelwert; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (bei dieser Analyse gleichzusetzen mit der Rücklaufquote); SD: Standard Deviation; SE: Standard Error

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Inkontinenzhilfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

	Relugolix			**Leuprorelin**			**Relugolix vs. Leuprorelin**		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Verände-rung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Verände-rung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges‘ g [95-%-KI]**
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213									
Baseline	182 (42,6)	8,61 (19,33)		97 (45,5)	8,93 (19,55)				
Woche 5 Tag 1	164 (38,4)	9,55 (19,46)	0,55 (1,36)	90 (42,3)	5,93 (14,64)	-3,28 (1,74)	3,83 [-0,33; 7,99]	0,0709	0,264 [-0,027; 0,554]
Woche 13 Tag 1	156 (36,5)	8,76 (18,59)	0,24 (1,51)	98 (46,0)	6,80 (15,11)	-1,90 (1,92)	2,14 [-2,48; 6,76]	0,3627	0,137 [-0,154; 0,429]
Woche 25 Tag 1	170 (39,8)	10,59 (20,96)	0,44 (1,54)	85 (39,9)	9,80 (16,92)	1,17 (2,04)	-0,73 [-5,61; 4,15]	0,7678	-0,042 [-0,339; 0,254]
Woche 37 Tag 1	167 (39,1)	11,18 (21,83)	2,21 (1,57)	95 (44,6)	9,47 (16,61)	0,29 (2,04)	1,92 [-2,99; 6,83]	0,4415	0,111 [-0,186; 0,408]
Woche 49 Tag 1	176 (41,2)	10,04 (20,94)	0,99 (1,41)	89 (41,8)	10,11 (17,70)	1,21 (1,83)	-0,22 [-4,58; 4,14]	0,9218	-0,015 [-0,319; 0,289]
Gesamt	274 (64,2)	8,16 (16,96)	0,89 (1,11)	137 (64,3)	6,65 (11,56)	-0,50 (1,41)	1,39 [-1,89; 4,67]	0,4053	0,088 [-0,175; 0,351]
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357									
Baseline	305 (42,5)	8,85 (19,82)		154 (43,1)	9,31 (20,34)				
Woche 5 Tag 1	272 (37,9)	8,70 (18,39)	0,10 (1,11)	151 (42,3)	6,40 (16,20)	-2,77 (1,43)	2,86 [-0,55; 6,28]	0,1004	0,188 [-0,039; 0,415]
Woche 13 Tag 1	279 (38,9)	8,36 (18,15)	0,19 (1,11)	153 (42,9)	6,54 (14,84)	-2,27 (1,49)	2,46 [-1,05; 5,97]	0,1696	0,161 [-0,07; 0,392]

	Relugolix			**Leuprorelin**			**Relugolix vs. Leuprorelin**		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Woche 25 Tag 1	283 (39,5)	10,95 (22,14)	2,18 (1,34)	140 (39,2)	7,86 (15,80)	-0,87 (1,83)	3,05 [-1,31; 7,40]	0,1698	0,158 [-0,077; 0,392]
Woche 37 Tag 1	273 (38,1)	10,38 (21,25)	1,68 (1,22)	144 (40,3)	8,33 (16,01)	-1,10 (1,66)	2,78 [-1,15; 6,70]	0,1651	0,162 [-0,079; 0,403]
Woche 49 Tag 1	288 (40,2)	8,91 (18,92)	0,23 (1,12)	136 (38,1)	8,09 (15,97)	-0,77 (1,51)	1,00 [-2,56; 4,56]	0,5800	0,068 [-0,178; 0,315]
Gesamt	456 (63,6)	8,02 (16,33)	0,87 (0,87)	227 (63,6)	6,17 (11,92)	-1,55 (1,15)	2,43 [-0,22; 5,08]	0,0721	0,148 [-0,059; 0,355]

Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Kontinuitätsanalyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-46 aufgeführt.

KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MW: Mittelwert; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (bei dieser Analyse gleichzusetzen mit der Rücklaufquote); SD: Standard Deviation; SE: Standard Error

Grafische Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25)

Teilpopulation b)

Abbildung 4-60: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Miktitionsbeschwerden für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-61: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Darmfunktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-62: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Nebenwirkungen der Hormontherapie für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-63: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Inkontinenzhilfe für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Gesamtpopulation

Abbildung 4-64: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Miktitionsbeschwerden für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-65: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Darmfunktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-66: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Nebenwirkungen der Hormontherapie für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-67: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Inkontinenzhilfe für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Lediglich eine Studie erfüllt alle Einschlusskriterien, sodass die Beurteilung des Zusatznutzens nur durch die Darstellung der Studie HERO erfolgt. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, sodass eine Übertragbarkeit als gegeben erachtet wird.

4.3.1.3.4 Morbidität – supportive Endpunkte

4.3.1.3.4.1 Testosteronkonzentration

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung des supportiven Endpunkts „Testosteronkonzentration“

Studie	Operationalisierung
HERO	Untersuchungen zur anhaltenden und initialen (profunden) Testosteronsuppression mit den Schwellenwerten < 20 ng/dl und < 50 ng/dl waren präspezifizierte primäre und sekundäre Endpunkte der Studie. Eine Messung der Testosteronkonzentration erfolgte an Baseline (Tag 1), Tag 4, Woche 3 (Tag 15) und ab Woche 5 (Tag 29) alle 4 Wochen. Bei Patienten, die innerhalb eines Monats nach Behandlungsende eine neue bzw. weiterführende Therapie zur Behandlung des fHSPC begonnen haben, stellte die Visite an Woche 49 (Tag 337) und somit der Abschluss der Studienbehandlung den letzten Messzeitpunkt dar. Die Testosteronkonzentration von Patienten ohne Beginn einer neuen bzw. weiterführenden Therapie innerhalb dieses Zeitfensters wurde zusätzlich bei der Visite zum 30-Tage-Safety-Follow-up ermittelt. **Initiale (profunde) Kastration** Die TTE-Analyse basierte auf der Zeit bis zur ersten (profunden) Testosteronkastration, definiert als Zeit von dem Datum der ersten Dosis bis zum Datum der initialen Testosteronsuppression auf < 50 ng/dl bzw. im Falle der profunden Kastration auf < 20 ng/dl. Grundlage der TTE-Analyse bildet die mITT-Population der Teilpopulation b) bzw. der Gesamtpopulation (siehe Seite 89). Die Darstellung erfolgt mittels eines Kaplan-Meier-Plots und das 95-%-KI wurde mittels einer Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion für jeden Behandlungsarm berechnet. Das Cox-Proportional-Hazard-Model wurde zur Berechnung des HR und des dazugehörigen 95-%-KI unter Annahme einer Normalverteilung der Ereignisse verwendet. Dabei wurde die Behandlungsgruppe als Kovariate berücksichtigt und nach der Region, der Alterskategorie und ausschließlich bei der Gesamtpopulation zusätzlich nach dem Vorhandensein von Fernmetastasen stratifiziert. Der p-Wert wurde mittels des Wald-Tests berechnet. Die TTE-Analyse berücksichtigte dabei Folgendes: • Patienten mit einer initialen Testosteronsuppression auf < 50 ng/dl bzw. auf < 20 ng/dl wurden als Ereignis zum Zeitpunkt der initialen Suppression angesehen. • Patienten ohne Testosteronsuppression auf < 50 ng/dl bzw. auf < 20 ng/dl wurden bei der letztmöglichen Visite vor den Follow-up-Visiten zensiert.

Studie	Operationalisierung

	Anhaltende (profunde) Kastration
	Die anhaltende (profunde) Kastration (Testosteron < 50 ng/dl bzw. < 20 ng/dl) wird im Zeitraum von Woche 5 Tag 1 bis Behandlungsende mittels einer TTE-Analyse und eines Kaplan-Meier-Plots untersucht. Die Berechnung der TTE-Analyse erfolgte wie bei der initialen Kastration bereits beschrieben. Einzig die Zensierungsregeln wurden für dieses Kriterium angepasst:
	• Patienten mit einem Testosteron-Testergebnis, das über dem jeweiligen Kastrationsniveau (Testosteron < 50 ng/dl bzw. < 20 ng/dl) lag, wurden im Zeitraum von Woche 5 Tag 1 bis Woche 49 Tag 1 als Ereignis bei der Kaplan-Meier-Analyse gezählt. Die Zeit vom Datum der ersten Dosis bis zum Datum des ersten Ereignisses wurde dabei als Ereigniszeit gewertet.
	• Patienten, die das Kastrationsniveau an Woche 5 Tag 1 nicht erreicht hatten bzw. für die kein Testergebnis bei dieser Visite vorlag, wurden zu diesem Zeitpunkt als Ereignis gewertet.
	• Patienten, die vor Woche 5 Tag 1 die Studie abgebrochen hatten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert.
	• Bei Patienten, die das (profunde) Kastrationsniveau an Woche 5 Tag 1 erreicht hatten, wurden folgende Regeln für die Einschätzung der anhaltenden Kastration mithilfe der Kaplan-Meier-Analyse bei fehlenden Visiten aufgestellt und berücksichtigt. Die Zeit bis zum Ereignis oder eine Zensierung, je nachdem was eher auftrat, wurde für die Kaplan-Meier-Analyse berücksichtigt.
	  ○ Patienten, die eine oder mehrere aufeinander folgende Visiten verpasst hatten (und somit beispielsweise eine Lücke > 42 Tage bei den Visiten aufwiesen) und eine Testosteron-konzentration über dem (profunden) Kastrationsniveau unmittelbar nach der / den verpassten Visite(n) hatten, wurden als Ereignis für die erste Visite ohne Ergebnis gezählt;
	  ○ Patienten mit einer verpassten Visite, die unmittelbar vor und nach dieser fehlenden Visite ein Kastrationsergebnis aufwiesen, wurden als kastriert für diesen Zeitpunkt gezählt;
	  ○ Patienten, die zwei oder mehrere aufeinander folgende Visiten verpasst hatten (und somit beispielsweise eine Lücke > 70 Tage bei den Visiten aufwiesen) und eine Testosteronkonzentration auf (profundem) Kastrationsniveau unmittelbar vor und nach den verpassten Visiten hatten, wurden nach dem letzten Testergebnis vor der Lücke zensiert.
	Andernfalls wurden die Patienten für den letztmöglichen Termin vor den Follow-up-Visiten zensiert.
	• Zusätzlich wurden Patienten, die eine Therapie mit einem Wirkstoff, bei dem eine testosteronsenkende Wirkung beschrieben ist, begonnen haben, für das Datum der letzten Testosteronmessung vor Beginn dieser Therapie zensiert.
	Wiederanstieg der Testosteronkonzentration
	Die Untersuchung des Wiederanstiegs des Testosterons erfolgte durch den Vergleich des Anteils an Patienten mit einer Testosteronkonzentration von ≥ 50 ng/dl und somit oberhalb des Kastrationsniveaus bei der 30-Tage-Follow-up-Visite. Patienten ohne Testosteronkonzentration wurden als Non-Responder gezählt. Grundlage der Responder-Analyse bildet die mITT-Population der Teilpopulation b) bzw. der Gesamtpopulation (siehe Seite 89). Als Effektschätzer werden das Odds Ratio (OR), Risk Ratio (RR) und die Risk Difference (RD) mit den dazugehörigen 95-%-KI angegeben, wobei die Berechnung der KI auf der Annahme einer Normalverteilung beruht. Diese wurde mithilfe der Sato-Schätzgröße für den Standardfehler überprüft. Das OR mit dazugehörigem KI wurde mittels eines logistischen Regressionsmodells, das RR mit dazugehörigem KI mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Ansatzes und die RD mit dazugehörigem KI mittels eines Mantel-Haenszel-Ansatzes berechnet. Dabei wurde nach der Region, der Alterskategorie und ausschließlich bei der Gesamtpopulation zusätzlich nach dem Vorhandensein von Fernmetastasen stratifiziert. Die Berechnung des p-Werts basierte auf dem stratifizierten Cochran-Matel-Haenszel-Test. Eine Kontinuitätskorrektur wurde für die Berechnung des OR, RR und p-Werts verwendet, falls kein Ereignis oder 100 % Response bzw. Non-Response in einer Behandlungsgruppe oder Stratum auftrat.

Studie	Operationalisierung
fHSPC: fortgeschrittenes, hormonsensitives Prostatakarzinom; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte Intention-To-Treat-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den supportiven Endpunkt „Testosteronkonzentration" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HERO	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene ist das Verzerrungspotenzial der Studie HERO als niedrig einzustufen, obwohl es sich um ein offenes Studiendesign handelt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2): Der Endpunkt „Testosteronkonzentration“ basiert auf objektiv gemessenen Laborparametern. Somit führt die fehlende Verblindung nicht zu einer Verzerrung auf Endpunktebene.

Da das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, es keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt und auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Testosteronkonzentration“ als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Testosteronkonzentration" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-55: Ergebnisse der TTE-Analysen für den supportiven Endpunkt „Testosteron-konzentration" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

Studienarm	N	n (%)	Median (Tage) [95-%-KI]	HR [95-%-KI][1]	p-Wert
Initiale Kastration					
Teilpopulation b)					
Relugolix	427	425 (99,5)	4 [NE; NE]	12,626 [9,881; 16,133]	< 0,0001
Leuprorelin	213	211 (99,1)	28 [23; 29]		
Gesamtpopulation					
Relugolix	717	713 (99,4)	4 [NE; NE]	11,189 [9,275; 13,499]	< 0,0001
Leuprorelin	357	350 (98,0)	27 [26; 29]		
Initiale profunde Kastration					
Teilpopulation b)					
Relugolix	427	420 (98,4)	15 [NE; NE]	4,146 [3,434; 5,004]	< 0,0001
Leuprorelin	213	210 (98,6)	29 [29; 30]		
Gesamtpopulation					
Relugolix	717	702 (97,9)	15 [NE; NE]	4,494 [3,877; 5,209]	< 0,0001
Leuprorelin	357	348 (97,5)	29 [NE; NE]		
Anhaltende Kastration					
Teilpopulation b)					
Relugolix	427	15 (3,5)	NE [NE; NE]	0,343 [0,177; 0,665]	0,0016
Leuprorelin	213	21 (9,9)	NE [NE; NE]		
Gesamtpopulation					
Relugolix	717	24 (3,3)	NE [NE; NE]	0,309 [0,185; 0,517]	< 0,0001
Leuprorelin	357	37 (10,4)	NE [NE; NE]		
Anhaltende profunde Kastration					
Teilpopulation b)					
Relugolix	427	84 (19,7)	NE [NE; NE]	0,548 [0,397; 0,757]	0,0003
Leuprorelin	213	66 (31)	NE [NE; NE]		
Gesamtpopulation					
Relugolix	717	120 (16,7)	NE [NE; NE]	0,458 [0,354; 0,593]	< 0,0001
Leuprorelin	357	111 (31,1)	NE [NE; NE]		

[1] 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

Studienarm	N	n (%)	Median (Tage) [95-%-KI]	HR [95-%-KI][1]	p-Wert
übrigen Time-To-Event-Analysen Relugolix gegenüber Leuprorelin bei einem HR < 1 überlegen. Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Time-To-Event-Analysen und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-53 aufgeführt. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; NE: nicht erreicht (keine Berechnung der medianen Ereigniszeit aufgrund unzureichender Ereignisanzahl)					

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Responder-Analyse für den supportiven Endpunkt „Testosteronkonzentration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
Wiederanstieg der Testosteronkonzentration				
Teilpopulation b)				
Relugolix	427	204 (47,8)	18,752 [8,173; 43,023] 36,526 [15,302; 87,187] 0,460 [0,410; 0,511]	< 0,0001
Leuprorelin	213	4 (1,9)		
Gesamtpopulation				
Relugolix	717	284 (39,6)	16,091 [8,385; 30,878] 28,616 [14,456; 56,644] 0,383 [0,345; 0,421]	< 0,0001
Leuprorelin	357	5 (1,4)		
Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Responder-Analyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-53 aufgeführt. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio				

Sämtliche Auswertungen zum supportiven Endpunkt „Testosteronkonzentration“ zeigen, sowohl in der Teilpopulation b) als auch in der Gesamtpopulation der Studie HERO, einen statistisch signifikanten Vorteil von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin. Durch Relugolix wird das Kastrationsniveau (Testosteron < 50 ng/dl) bzw. profunde Kastrationsniveau (Testosteron < 20 ng/dl) bereits zum Messzeitpunkt nach 4 Tagen bzw. 15 Tagen erreicht, während diese Werte mit Leuprorelin erst bei der Erhebung in Woche 5 (um Tag 29) unterschritten wurden (jeweils p < 0,0001). Relugolix senkt den Testosteronspiegel somit deutlich schneller als Leuprorelin und weist als GnRH-Rezeptor-Antagonist zudem keinen initialen Testosteron Flare auf, wie er bei GnRH-Rezeptor-Agonisten auftreten kann.

Auch hinsichtlich der anhaltenden Kastration (Testosteron < 50 ng/dl) bzw. anhaltenden profunden Kastration (Testosteron < 20 ng/dl) im Zeitraum von Woche 5 bis zum Behandlungsende in Woche 49 zeigt Relugolix einen deutlichen Vorteil gegenüber Leuprorelin. Mit Relugolix überschreiten nur 3,5 % der Patienten in der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation b) im genannten Studienzeitraum die Testosteronschwelle von 50 ng/dl

(Gesamtpopulation: 3,3 % der Patienten). Im Kontrollarm ist dies bei 9,9 % der Patienten (Teilpopulation b) bzw. 10,4 % der Patienten (Gesamtpopulation) der Fall. Es ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Relugolix mit HR: 0,3429 [95-%-KI: 0,177; 0,665], p = 0,0016 für Teilpopulation b) sowie HR: 0,3094 [95-%-KI: 0,185; 0,517], p < 0,0001 für die Gesamtpopulation der Studie HERO.

Ein vergleichbarer Effekt ist für das Überschreiten des profunden Kastrationsniveaus (Testosteronkonzentration < 20 ng/dl) messbar. Hier zeigen unter Behandlung mit Relugolix 19,7 % der Patienten in der Teilpopulation b) im Studienverlauf einen Wert über dieser Schwelle, während dies im Kontrollarm bei 31 % der Patienten der Fall ist. Somit ergibt sich auch hier ein signifikanter Vorteil für Relugolix (HR: 0,5483 [95-%-KI: 0,397; 0,757], p = 0,0003). Vergleichbare Werte werden auch in der Gesamtpopulation der Studie HERO beobachtet (HR: 0,4581 [95-%-KI: 0,354; 0,593], p < 0,0001).

Neben einer schnelleren Reduktion zu Therapiebeginn führt Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin zu einer unmittelbaren Normalisierung der Testosteronkonzentration nach Absetzen des Medikaments. 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation konnten 47,8 % der mit Relugolix behandelten Patienten der Teilpopulation b) bereits wieder eine Testosteronkonzentration über dem Kastrationsniveau von 50 ng/dl aufweisen (Gesamtpopulation 39,6 %). Bei dem Kontrollarm trat dies nur bei 1,9 % (Gesamtpopulation 1,4 %) und somit signifikant seltener auf (RR: 18,752 [8,173; 43,023], Gesamtpopulation: RR: 16,091 [95-%-KI: 8,385; 30,878], jeweils p < 0,0001).

Zusammenfassend senkt Relugolix den Testosteronspiegel schneller als Leuprorelin und löst als GnRH-Rezeptor-Antagonist 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. Die Vermeidung des Testosteron Flares und den schnellen Anstieg des Testosterons nach Therapieende bei Relugolix zeigt die deskriptive Auftragung der Testosteronkonzentration über den zeitlichen Verlauf der Studie (siehe Abbildung 4-68 und Abbildung 4-69).

Abbildung 4-68: Verlauf der Testosteronkonzentration während der Studie HERO der Teilpopulation b)

Abbildung 4-69: Verlauf der Testosteronkonzentration während der Studie HERO der Gesamtpopulation

Kaplan-Meier-Plots zum Endpunkt Testosteronkonzentration

Teilpopulation b)

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Plot für den supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Plot für den supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale profunde Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Plot für den supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Anhaltende Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Plot für den supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Anhaltende profunde Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Gesamtpopulation

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Plot für den supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Plot für den supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale profunde Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Plot für den supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Anhaltende Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Plot für den supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Anhaltende profunde Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Lediglich eine Studie erfüllt alle Einschlusskriterien, sodass die Beurteilung des Zusatznutzens nur durch die Darstellung der Studie HERO erfolgt. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, sodass eine Übertragbarkeit als gegeben erachtet wird.

4.3.1.3.4.2 Prostataspezifisches-Antigen-Ansprechrate

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung des supportiven Endpunkts „PSA-Ansprechrate“

Studie	Operationalisierung
HERO	Beim bestätigten PSA-Ansprechen an Woche 3 Tag 1 handelte es sich um einen der sekundären Hauptendpunkte. Dieser Endpunkt wurde als > 50%ige Reduktion der Baseline-PSA-Konzentration an Woche 3 Tag 1 und zur Bestätigung an Woche 5 Tag 1 definiert. Grundlage der Responder-Analyse bildet die mITT-Population der Teilpopulation b) bzw. der Gesamtpopulation (siehe Seite 89). Als Effektschätzer werden das Odds Ratio (OR), Risk Ratio (RR) und die Risk Difference (RD) mit den dazugehörigen 95-%-KI angegeben, wobei die Berechnung der KI auf der Annahme einer Normalverteilung beruht. Diese wurde mithilfe der Sato-Schätzgröße für den Standardfehler überprüft. Das OR mit dazugehörigem KI wurde mittels eines logistischen Regressionsmodells, das RR mit dazugehörigem KI mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Ansatzes und die RD mit dazugehörigem KI mittels eines Mantel-Haenszel-Ansatzes berechnet. Dabei wurde nach der Region, der Alterskategorie und ausschließlich bei der Gesamtpopulation zusätzlich nach dem Vorhandensein von Fernmetastasen stratifiziert. Die Berechnung des p-Werts basierte auf dem stratifizierten Cochran-Matel-Haenszel-Test. Eine Kontinuitätskorrektur wurde für die Berechnung des OR, RR und p-Werts verwendet, falls kein Ereignis oder 100 % Response bzw. Non-Response in einer Behandlungsgruppe oder Stratum auftrat. Patienten ohne PSA-Messung an Woche 3 Tag 1 und Woche 5 Tag 1 wurden als Non-Responder angesehen.
KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte Intention-To-Treat-Population; OR: Odds Ratio; PSA: prostataspezifisches Antigen; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PSA-Ansprechrate" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
HERO	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene ist das Verzerrungspotenzial der Studie HERO als niedrig einzustufen, obwohl es sich um ein offenes Studiendesign handelt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2): Der Endpunkt „PSA-Ansprechrate“ basiert auf objektiv gemessenen Laborparametern. Somit führt die fehlende Verblindung nicht zu einer Verzerrung auf Endpunktebene.

Da das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, es keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt und auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „PSA-Ansprechrate“ als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „PSA-Ansprechrate“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Responder-Analyse für den supportiven Endpunkt „PSA-Ansprechrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

Studienarm	**N**	**n (%)**	**RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]**	**p-Wert**
Teilpopulation b)				
Relugolix	427	331 (77,5)	5,329 [3,833; 7,409] 21,326 [13,583; 33,484] 0,630 [0,568; 0,692]	< 0,0001
Leuprorelin	213	31 (14,6)		
Gesamtpopulation				
Relugolix	717	572 (79,8)	3,513 [2,893; 4,265] 14,813 [10,758; 20,396] 0,571 [0,519; 0,623]	< 0,0001
Leuprorelin	357	81 (22,7)		

Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Responder-Analyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-57 aufgeführt.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio

Die Patienten des Behandlungsarms zeigen sowohl in der Teilpopulation b) als auch in der Gesamtpopulation der Studie HERO ein signifikant besseres Ansprechen auf die ADT als die Patienten des Kontrollarms: Bei Relugolix weisen 77,5 % bzw. 79,8 % eine Reduktion des PSA um 50 % an Woche 3 auf, während bei Leuprorelin nur 14,6 % bzw. 22,7 % diese Ansprechrate aufweisen (Teilpopulation b): RR: 5,329 [95-%-KI: 3,833; 7,409]; Gesamtpopulation: RR: 3,513 [95-%-KI: 2,893; 4,265], jeweils p < 0,0001).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Lediglich eine Studie erfüllt alle Einschlusskriterien, sodass die Beurteilung des Zusatznutzens nur durch die Darstellung der Studie HERO erfolgt. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, sodass eine Übertragbarkeit als gegeben erachtet wird.

4.3.1.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.5.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Operationalisierung des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“

Studie	Operationalisierung
HERO	Der allgemeine onkologische Fragebogen EORTC QLQ-C30 dient sowohl der Einschätzung der Funktionalität als auch der Symptomatik der Patienten. Dabei gelten der globale Gesundheitszustand und die Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion als patientenrelevante Endpunkte in der Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“. Die Erhebung der einzelnen Skalen des EORTC QLQ-C30 erfolgte an Baseline (Tag 1), Woche 5, Woche 13, Woche 25, Woche 37, Woche 49 und der Visite beim 30-Tage-Safety-Follow-up. Da nur die Auswirkungen der jeweiligen Behandlung auf die Funktionalität und den globalen Gesundheitszustand untersucht werden sollte, beinhalten die nachfolgend beschriebenen Analysen nicht den Erhebungszeitpunkt „Visite beim 30-Tage-Safety-Follow-up“. Die Patienten schätzten ihre jeweiligen Funktionen mithilfe der Werteskala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) Punkten ein. Ihren globalen Gesundheitsstatus gaben die Patienten in einer 7 Punkte-Skala von 1 („sehr schlecht“) bis 7 („exzellent“) an. Durch eine lineare Transformation dieser Punkte ergab sich eine Skala von 0–100 für jede einzelne Funktionsskala. Eine geringere Punktzahl der jeweiligen Skala weist somit auf eine Verschlechterung der Funktionalität bzw. des globalen Gesundheitszustands hin. Patienten mit einem fHSPC werden in der Regel palliativ behandelt. Aufgrund der notwendigen

Studie	Operationalisierung
	Testosteronsuppression im Rahmen einer ADT sind dabei eher negative Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erwarten. Daher wird in dem vorliegenden Dossier die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb des Behandlungszeitraums betrachtet. Grundlage der Analysen bildet die mITT-Population der Teilpopulation b) bzw. der Gesamtpopulation (siehe Seite 89). Eine Verschlechterung von 15 % gilt als patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2), sodass eine TTE-Analyse für die Zeit bis zur Abweichung von 15 Punkten von Baseline durchgeführt wird. Die Darstellung erfolgt mittels eines Kaplan-Meier-Plots und das 95-%-KI wurde mittels einer Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion für jeden Behandlungsarm berechnet. Das Cox-Proportional-Hazard-Model wurde zur Berechnung des HR und des dazugehörigen 95-%-KI unter Annahme einer Normalverteilung der Ereignisse verwendet. Dabei wurde die Behandlungsgruppe als Kovariate berücksichtigt und nach der Region, der Alterskategorie und ausschließlich bei der Gesamtpopulation zusätzlich nach dem Vorhandensein von Fernmetastasen stratifiziert. Der p-Wert wurde mittels des Wald-Tests berechnet. Patienten ohne einen Wert bei Baseline und / oder fehlenden Erhebung nach Baseline werden zu Baseline (Tag 1) zensiert. Alle anderen Patienten ohne Ereignis bei einer Visite werden zum letzten Erhebungszeitpunkt mit einem Wert oder ggf. den Todeszeitpunkt zensiert. Zusätzlich erfolgt eine Analyse des globalen Gesundheitszustands und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 als kontinuierlicher Endpunkt, wobei der Change-from-Baseline anhand des MMRM-Modells untersucht wird. Mithilfe des MMRM-Modells werden Angaben zum LSM (inkl. 95-%-KI), der die Veränderung zu Baseline je Behandlungsarm beinhaltet, zur Differenz der LSM von Leuprorelin und Relugolix (inkl. 95-%-KI und p-Wert) und zur standardisierten Mittelwertdifferenz anhand des Hedges‘ g (inkl. 95 -%-KI) getätigt. Die Behandlung, der Zeitpunkt der Visite, der Baselinewert, die Region, die Alterskategorie, die Behandlung-je-Visite-Interaktion und zusätzlich ausschließlich bei der Gesamtpopulation das Vorhandensein von Fernmetastasen fungierten als feste Effekte bei der unstrukturierten Kovarianzmatrix, auf der das MMRM-Modell basierte. Der Hedges‘ g wurde mithilfe einer Bias-Korrektur für kleine Stichproben berechnet.
EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; mITT-Population: modifizierte Intention-To-Treat-Population; MMRM: Mixed-Effect Model Repeat Measurement; TTE-Analyse: Time-To-Event-Analyse	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
HERO	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studie HERO als hoch einzustufen, da die Kenntnis über die Studienmedikation Einfluss auf die subjektiven Einschätzungen der Patienten bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität haben kann. Obwohl das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, es keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt und auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-62: Ergebnisse der TTE-Analysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

Skala	**Studienarm**	**N**	**n (%)**	**HR [95-%-KI]**	**p-Wert**
Teilpopulation b)					
Globaler Gesundheitszustand	Relugolix	427	215 (50,4)	1,0641 [0,840; 1,349]	0,6075
	Leuprorelin	213	101 (47,4)		
Körperliche Funktion	Relugolix	427	97 (22,7)	1,1456 [0,797; 1,647]	0,4625
	Leuprorelin	213	42 (19,7)		
Rollenfunktion	Relugolix	427	200 (46,8)	1,1879 [0,926; 1,524]	0,1757
	Leuprorelin	213	90 (42,3)		
Kognitive Funktion	Relugolix	427	198 (46,4)	0,9422 [0,742; 1,197]	0,6256
	Leuprorelin	213	103 (48,4)		

Skala	Studienarm	N	n (%)	HR [95-%-KI]	p-Wert
Emotionale Funktion	Relugolix	427	113 (26,5)	0,9113 [0,667; 1,246]	0,5605
	Leuprorelin	213	61 (28,6)		
Soziale Funktion	Relugolix	427	186 (43,6)	0,9312 [0,727; 1,192]	0,5715
	Leuprorelin	213	96 (45,1)		
Gesamtpopulation					
Globaler Gesundheitszustand	Relugolix	717	346 (48,3)	0,9711 [0,809; 1,166]	0,7535
	Leuprorelin	357	174 (48,7)		
Körperliche Funktion	Relugolix	717	177 (24,7)	0,9685 [0,751; 1,250]	0,8056
	Leuprorelin	357	90 (25,2)		
Rollenfunktion	Relugolix	717	351 (49,0)	1,0258 [0,854; 1,232]	0,7856
	Leuprorelin	357	172 (48,2)		
Kognitive Funktion	Relugolix	717	351 (49,0)	0,9730 [0,813; 1,165]	0,7658
	Leuprorelin	357	182 (51,0)		
Emotionale Funktion	Relugolix	717	211 (29,4)	0,9990 [0,790; 1,263]	0,9933
	Leuprorelin	357	106 (29,7)		
Soziale Funktion	Relugolix	717	329 (45,9)	0,9505 [0,788; 1,146]	0,5957
	Leuprorelin	357	166 (46,5)		

Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Time-To-Event-Analyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-60 aufgeführt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis

Für die der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordneten Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen sich weder für die Teilpopulation b) noch für die Gesamtpopulation der Studie HERO signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Kaplan-Meier-Plots zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“

Teilpopulation b)

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ des globalen Gesundheitszustands aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Gesamtpopulation

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ des globalen Gesundheitszustands aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala globaler Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

	Relugolix			**Leuprorelin**			**Relugolix vs. Leuprorelin**		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Verände-rung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Verände-rung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges‘ g [95-%-KI]**
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213									
Baseline	421 (98,6)	78,98 (17,05)		208 (97,7)	78,53 (17,65)				
Woche 5 Tag 1	415 (97,2)	78,37 (15,95)	-0,81 (0,68)	203 (95,3)	77,71 (17,14)	-1,26 (0,95)	0,45 [-1,76; 2,67]	0,6864	0,035 [-0,134; 0,204]
Woche 13 Tag 1	403 (94,4)	77,25 (17,09)	-1,93 (0,72)	206 (96,7)	77,06 (17,81)	-1,78 (0,99)	-0,16 [-2,49; 2,18]	0,8948	-0,011 [-0,181; 0,158]
Woche 25 Tag 1	407 (95,3)	76,06 (17,01)	-3,35 (0,76)	203 (95,3)	76,52 (17,18)	-2,41 (1,06)	-0,93 [-3,42; 1,56]	0,4629	-0,063 [-0,233; 0,106]
Woche 37 Tag 1	394 (92,3)	76,27 (16,23)	-3,31 (0,73)	195 (91,5)	75,09 (17,09)	-3,64 (1,02)	0,33 [-2,06; 2,72]	0,7861	0,024 [-0,149; 0,197]
Woche 49 Tag 1	391 (91,6)	76,15 (17,76)	-3,49 (0,76)	186 (87,3)	74,69 (15,84)	-4,73 (1,08)	1,24 [-1,29; 3,77]	0,3372	0,086 [-0,09; 0,263]
Gesamt	424 (99,3)	76,40 (14,13)	-2,58 (0,55)	212 (99,5)	76,14 (14,4)	-2,77 (0,76)	0,19 [-1,56; 1,94]	0,8341	0,013 [-0,153; 0,180]
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357									
Baseline	705 (98,3)	76,62 (18,69)		351 (98,3)	76,14 (18,74)				
Woche 5 Tag 1	690 (96,2)	77,03 (16,41)	-0,15 (0,55)	346 (96,9)	75,82 (18,63)	-1,05 (0,76)	0,91 [-0,87; 2,68]	0,3164	0,067 [-0,063; 0,197]
Woche 13 Tag 1	680 (94,8)	76,26 (17,13)	-1,11 (0,59)	345 (96,6)	75,72 (18,88)	-1,26 (0,82)	0,14 [-1,77; 2,06]	0,8828	0,010 [-0,121; 0,140]

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Woche 25 Tag 1	677 (94,4)	74,51 (18,09)	-2,94 (0,61)	334 (93,6)	75,35 (17,27)	-1,96 (0,85)	-0,98 [-2,99; 1,02]	0,3370	-0,065 [-0,196; 0,067]
Woche 37 Tag 1	642 (89,5)	75,09 (16,84)	-2,69 (0,60)	315 (88,2)	74,44 (16,54)	-3,05 (0,84)	0,35 [-1,61; 2,32]	0,7240	0,024 [-0,111; 0,160]
Woche 49 Tag 1	627 (87,4)	74,32 (18,31)	-3,56 (0,63)	296 (82,9)	73,96 (15,87)	-3,81 (0,90)	0,25 [-1,85; 2,34]	0,8176	0,016 [-0,123; 0,155]
Gesamt	708 (98,7)	75,06 (14,53)	-2,09 (0,45)	355 (99,4)	74,57 (15,09)	-2,22 (0,62)	0,13 [-1,28; 1,55]	0,8531	0,009 [-0,119; 0,138]
Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Kontinuitätsanalyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-60 aufgeführt. KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MW: Mittelwert; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (bei dieser Analyse gleichzusetzen mit der Rücklaufquote); SD: Standard Deviation; SE: Standard Error									

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline" der Skala körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213									
Baseline	421 (98,6)	90,17 (12,85)		208 (97,7)	89,87 (14,78)				
Woche 5 Tag 1	415 (97,2)	89,30 (13,92)	-0,85 (0,46)	203 (95,3)	90,38 (13,90)	0,17 (0,64)	-1,02 [-2,49; 0,46]	0,1755	-0,117 [-0,286; 0,052]
Woche 13 Tag 1	403	88,24	-1,73 (0,51)	206	88,12	-2,14 (0,70)	0,42	0,6214	0,042 [-0,127; 0,212]

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
	(94,4)	(15,36)		(96,7)	(16,26)		[-1,24; 2,07]		
Woche 25 Tag 1	407 (95,3)	87,94 (15,47)	-2,42 (0,54)	203 (95,3)	88,28 (16,20)	-2,15 (0,76)	-0,26 [-2,05; 1,52]	0,7708	-0,025 [-0,195; 0,144]
Woche 37 Tag 1	394 (92,3)	87,16 (15,75)	-3,30 (0,63)	195 (91,5)	87,04 (17,25)	-3,29 (0,88)	-0,01 [-2,10; 2,07]	0,9906	-0,001 [-0,174; 0,172]
Woche 49 Tag 1	391 (91,6)	86,51 (16,13)	-3,99 (0,61)	186 (87,3)	86,38 (15,50)	-4,08 (0,86)	0,08 [-1,94; 2,11]	0,9345	0,007 [-0,169; 0,184]
Gesamt	424 (99,3)	87,61 (13,81)	-2,46 (0,43)	212 (99,5)	88,02 (14,12)	-2,3 (0,59)	-0,16 [-1,53; 1,21]	0,8198	-0,015 [-0,181; 0,151]
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357									
Baseline	705 (98,3)	88,12 (15,20)		351 (98,3)	88,47 (14,95)				
Woche 5 Tag 1	690 (96,2)	88,29 (15,07)	-0,36 (0,41)	346 (96,9)	88,17 (15,09)	-0,73 (0,55)	0,38 [-0,91; 1,66]	0,5656	0,038 [-0,092; 0,168]
Woche 13 Tag 1	680 (94,8)	86,86 (15,58)	-1,83 (0,45)	345 (96,6)	86,61 (16,87)	-2,40 (0,62)	0,57 [-0,87; 2]	0,4399	0,051 [-0,079; 0,182]
Woche 25 Tag 1	677 (94,4)	86,15 (16,48)	-2,92 (0,49)	334 (93,6)	86,55 (16,81)	-2,97 (0,67)	0,05 [-1,53; 1,62]	0,9545	0,004 [-0,128; 0,136]
Woche 37 Tag 1	642 (89,5)	86,04 (16,08)	-3,46 (0,54)	315 (88,2)	85,31 (17,29)	-4,24 (0,75)	0,78 [-0,98; 2,55]	0,3855	0,060 [-0,076; 0,196]
Woche 49 Tag 1	627 (87,4)	84,93 (17,09)	-4,62 (0,54)	296 (82,9)	85,14 (16,05)	-4,70 (0,76)	0,08 [-1,70; 1,87]	0,9290	0,006 [-0,133; 0,146]
Gesamt	708 (98,7)	85,98 (14,92)	-2,64 (0,38)	355 (99,4)	86,10 (14,78)	-3,01 (0,53)	0,37 [-0,84; 1,58]	0,5493	0,032 [-0,097; 0,160]
Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Kontinuitätsanalyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-60Tabelle 4-35 aufgeführt. KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MW: Mittelwert; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (bei									

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
dieser Analyse gleichzusetzen mit der Rücklaufquote); SD: Standard Deviation; SE: Standard Error									

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline" der Skala Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213									
Baseline	421 (98,6)	92,16 (15,02)		208 (97,7)	89,10 (18,86)				
Woche 5 Tag 1	415 (97,2)	89,92 (16,81)	-2,12 (0,69)	203 (95,3)	90,64 (17,39)	0,30 (0,97)	-2,42 [-4,66; -0,17]	0,0348	-0,183 [-0,353; -0,014]
Woche 13 Tag 1	403 (94,4)	89,00 (17,76)	-2,95 (0,8)	206 (96,7)	87,46 (21,09)	-2,78 (1,11)	-0,17 [-2,78; 2,44]	0,8967	-0,011 [-0,180; 0,158]
Woche 25 Tag 1	407 (95,3)	87,59 (19,53)	-4,76 (0,85)	203 (95,3)	88,92 (19,74)	-1,39 (1,18)	-3,37 [-6,15; -0,59]	0,0174	-0,206 [-0,376; -0,036]
Woche 37 Tag 1	394 (92,3)	88,41 (18,33)	-3,97 (0,85)	195 (91,5)	87,18 (20,95)	-3,10 (1,20)	-0,87 [-3,68; 1,95]	0,5459	-0,053 [-0,226; 0,120]
Woche 49 Tag 1	391 (91,6)	86,57 (20,03)	-5,78 (0,91)	186 (87,3)	85,39 (19,76)	-4,83 (1,29)	-0,95 [-3,97; 2,08]	0,5391	-0,055 [-0,231; 0,122]
Gesamt	424 (99,3)	88,05 (15,73)	-3,91 (0,65)	212 (99,5)	88,02 (16,96)	-2,36 (0,90)	-1,55 [-3,63; 0,52]	0,1413	-0,099 [-0,265; 0,068]

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357									
Baseline	705 (98,3)	89,36 (18,79)		351 (98,3)	88,89 (18,47)				
Woche 5 Tag 1	690 (96,2)	88,57 (18,21)	-1,58 (0,6)	346 (96,9)	87,96 (20,41)	-1,85 (0,83)	0,27 [-1,66; 2,19]	0,7855	0,018 [-0,112; 0,148]
Woche 13 Tag 1	680 (94,8)	86,96 (19,42)	-3,19 (0,68)	345 (96,6)	86,81 (21,51)	-3,02 (0,94)	-0,18 [-2,38; 2,02]	0,8725	-0,011 [-0,141; 0,120]
Woche 25 Tag 1	677 (94,4)	85,87 (20,35)	-4,75 (0,71)	334 (93,6)	87,13 (20,52)	-3,22 (0,98)	-1,53 [-3,83; 0,77]	0,1926	-0,088 [-0,220; 0,044]
Woche 37 Tag 1	642 (89,5)	86,27 (19,91)	-4,83 (0,73)	315 (88,2)	85,82 (21,24)	-4,49 (1,02)	-0,35 [-2,73; 2,03]	0,7751	-0,020 [-0,155; 0,116]
Woche 49 Tag 1	627 (87,4)	84,82 (20,76)	-6,35 (0,76)	296 (82,9)	84,35 (20,24)	-6,26 (1,08)	-0,1 [-2,62; 2,43]	0,9410	-0,005 [-0,144; 0,134]
Gesamt	708 (98,7)	86,01 (16,88)	-4,14 (0,55)	355 (99,4)	86,22 (18,07)	-3,76 (0,75)	-0,38 [-2,10; 1,35]	0,6686	-0,022 [-0,151; 0,106]

Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Kontinuitätsanalyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-60 aufgeführt.

KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MW: Mittelwert; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (bei dieser Analyse gleichzusetzen mit der Rücklaufquote); SD: Standard Deviation; SE: Standard Error

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

	Relugolix			**Leuprorelin**			**Relugolix vs. Leuprorelin**		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Verände-rung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Verände-rung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges‘ g [95-%-KI]**
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213									
Baseline	421 (98,6)	88,52 (14,37)		208 (97,7)	87,98 (16,78)				
Woche 5 Tag 1	415 (97,2)	88,55 (14,27)	-0,22 (0,60)	203 (95,3)	88,83 (15,42)	0,45 (0,84)	-0,67 [-2,62; 1,29]	0,5025	-0,058 [-0,227; 0,111]
Woche 13 Tag 1	403 (94,4)	87,06 (16,54)	-1,65 (0,72)	206 (96,7)	86,08 (16,15)	-2,44 (1,00)	0,79 [-1,55; 3,14]	0,5069	0,057 [-0,112; 0,226]
Woche 25 Tag 1	407 (95,3)	86,49 (16,22)	-2,28 (0,71)	203 (95,3)	88,01 (14,97)	-0,53 (0,99)	-1,75 [-4,07; 0,58]	0,1401	-0,128 [-0,297; 0,042]
Woche 37 Tag 1	394 (92,3)	86,21 (16,31)	-2,58 (0,76)	195 (91,5)	85,47 (17,41)	-3,07 (1,07)	0,5 [-2,01; 3,00]	0,6965	0,034 [-0,139; 0,207]
Woche 49 Tag 1	391 (91,6)	85,81 (17,12)	-3,10 (0,78)	186 (87,3)	83,96 (16,92)	-4,42 (1,10)	1,32 [-1,27; 3,91]	0,3177	0,089 [-0,087; 0,266]
Gesamt	424 (99,3)	86,80 (13,95)	-1,97 (0,57)	212 (99,5)	86,47 (13,39)	-2,00 (0,78)	0,04 [-1,77; 1,85]	0,9660	0,003 [-0,164; 0,169]
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357									
Baseline	705 (98,3)	87,97 (15,66)		351 (98,3)	87,04 (16,54)				
Woche 5 Tag 1	690 (96,2)	87,90 (14,94)	-0,61 (0,49)	346 (96,9)	87,86 (15,03)	-0,01 (0,67)	-0,60 [-2,16; 0,96]	0,4511	-0,050 [-0,180; 0,080]
Woche 13 Tag 1	680 (94,8)	86,18 (16,63)	-2,29 (0,56)	345 (96,6)	85,27 (16,6)	-2,77 (0,78)	0,48 [-1,34; 2,30]	0,6046	0,034 [-0,096; 0,165]

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Woche 25 Tag 1	677 (94,4)	84,93 (17,28)	-3,64 (0,59)	334 (93,6)	86,23 (15,87)	-1,88 (0,82)	-1,77 [-3,68; 0,15]	0,0709	-0,121 [-0,253; 0,011]
Woche 37 Tag 1	642 (89,5)	85,59 (16,72)	-3,32 (0,60)	315 (88,2)	84,60 (17,19)	-3,78 (0,84)	0,46 [-1,51; 2,43]	0,6456	0,031 [-0,104; 0,167]
Woche 49 Tag 1	627 (87,4)	85,01 (16,94)	-4,05 (0,61)	296 (82,9)	83,33 (17,03)	-4,66 (0,87)	0,62 [-1,41; 2,65]	0,5493	0,042 [-0,097; 0,181]
Gesamt	708 (98,7)	85,81 (14,19)	-2,78 (0,45)	355 (99,4)	85,43 (13,44)	-2,62 (0,61)	-0,16 [-1,57; 1,25]	0,8229	-0,011 [-0,140; 0,117]
Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Kontinuitätsanalyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-60 aufgeführt. KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MW: Mittelwert; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (bei dieser Analyse gleichzusetzen mit der Rücklaufquote); SD: Standard Deviation; SE: Standard Error									

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline" der Skala emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213									
Baseline	421 (98,6)	87,41 (15,72)		208 (97,7)	87,70 (15,19)				
Woche 5 Tag 1	415 (97,2)	89,74 (14,39)	2,46 (0,57)	203 (95,3)	89,37 (14,77)	1,87 (0,79)	0,58 [-1,25; 2,42]	0,5319	0,054 [-0,115; 0,223]
Woche 13 Tag 1	403	88,54	1,12 (0,63)	206	89,28	1,73 (0,87)	-0,61	0,557	-0,051 [-0,220; 0,118]

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
	(94,4)	(15,18)		(96,7)	(14,59)		[-2,64; 1,43]		
Woche 25 Tag 1	407 (95,3)	88,08 (17,39)	0,54 (0,71)	203 (95,3)	89,33 (14,68)	1,74 (0,99)	-1,19 [-3,53; 1,14]	0,3144	-0,087 [-0,257; 0,082]
Woche 37 Tag 1	394 (92,3)	89,51 (14,90)	1,95 (0,68)	195 (91,5)	87,99 (16,58)	-0,04 (0,96)	1,99 [-0,25; 4,24]	0,0817	0,154 [-0,019; 0,327]
Woche 49 Tag 1	391 (91,6)	88,53 (16,17)	0,95 (0,70)	186 (87,3)	87,32 (15,72)	-0,32 (0,99)	1,27 [-1,06; 3,60]	0,2863	0,095 [-0,081; 0,272]
Gesamt	424 (99,3)	88,59 (13,66)	1,40 (0,51)	212 (99,5)	88,32 (13,20)	1,00 (0,71)	0,41 [-1,24; 2,05]	0,6264	0,032 [-0,134; 0,199]
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357									
Baseline	705 (98,3)	86,00 (16,71)		351 (98,3)	86,06 (16,01)				
Woche 5 Tag 1	690 (96,2)	88,48 (15,67)	2,26 (0,46)	346 (96,9)	87,98 (15,10)	1,68 (0,63)	0,58 [-0,88; 2,05]	0,4344	0,052 [-0,078; 0,182]
Woche 13 Tag 1	680 (94,8)	87,51 (15,48)	1,16 (0,51)	345 (96,6)	87,37 (16,52)	0,91 (0,70)	0,25 [-1,38; 1,88]	0,7621	0,020 [-0,110; 0,151]
Woche 25 Tag 1	677 (94,4)	86,55 (18,14)	-0,01 (0,57)	334 (93,6)	87,95 (15,88)	1,16 (0,80)	-1,17 [-3,05; 0,71]	0,2208	-0,082 [-0,214; 0,049]
Woche 37 Tag 1	642 (89,5)	88,07 (15,47)	1,10 (0,54)	315 (88,2)	87,06 (16,17)	-0,21 (0,75)	1,31 [-0,45; 3,07]	0,1439	0,101 [-0,035; 0,237]
Woche 49 Tag 1	627 (87,4)	87,57 (16,09)	0,36 (0,56)	296 (82,9)	86,74 (15,99)	-0,23 (0,79)	0,58 [-1,27; 2,44]	0,5362	0,043 [-0,096; 0,182]
Gesamt	708 (98,7)	87,14 (14,23)	0,97 (0,41)	355 (99,4)	86,93 (14,03)	0,66 (0,57)	0,31 [-0,99; 1,61]	0,6384	0,024 [-0,104; 0,153]

Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Kontinuitätsanalyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-60 aufgeführt.
KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MW: Mittelwert; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (bei

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
dieser Analyse gleichzusetzen mit der Rücklaufquote); SD: Standard Deviation; SE: Standard Error									

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline" der Skala soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213									
Baseline	421 (98,6)	92,04 (14,57)		208 (97,7)	92,71 (14,24)				
Woche 5 Tag 1	415 (97,2)	92,53 (15,21)	0,66 (0,65)	203 (95,3)	92,69 (13,97)	0,17 (0,91)	0,49 [-1,62; 2,61]	0,6472	0,039 [-0,130; 0,209]
Woche 13 Tag 1	403 (94,4)	91,69 (15,83)	-0,36 (0,69)	206 (96,7)	90,13 (16,94)	-2,61 (0,96)	2,24 [0; 4,49]	0,0497	0,172 [0,003; 0,342]
Woche 25 Tag 1	407 (95,3)	89,89 (17,57)	-2,43 (0,82)	203 (95,3)	90,23 (18,59)	-2,50 (1,14)	0,07 [-2,62; 2,76]	0,9590	0,004 [-0,165; 0,174]
Woche 37 Tag 1	394 (92,3)	90,82 (15,81)	-1,45 (0,77)	195 (91,5)	89,74 (17,76)	-2,98 (1,08)	1,52 [-1,01; 4,06]	0,2373	0,105 [-0,069; 0,278]
Woche 49 Tag 1	391 (91,6)	89,77 (17,39)	-2,50 (0,82)	186 (87,3)	89,07 (17,76)	-4,33 (1,17)	1,83 [-0,91; 4,57]	0,1894	0,118 [-0,058; 0,295]
Gesamt	424 (99,3)	90,46 (14,64)	-1,22 (0,58)	212 (99,5)	90,15 (13,94)	-2,45 (0,8)	1,23 [-0,61; 3,07]	0,1888	0,086 [-0,08; 0,253]

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357									
Baseline	705 (98,3)	90,17 (16,77)		351 (98,3)	90,50 (16,23)				
Woche 5 Tag 1	690 (96,2)	90,94 (16,28)	0,57 (0,55)	346 (96,9)	90,99 (15,38)	0,36 (0,76)	0,21 [-1,55; 1,97]	0,8156	0,015 [-0,115; 0,145]
Woche 13 Tag 1	680 (94,8)	90,44 (16,31)	-0,06 (0,60)	345 (96,6)	88,50 (19,06)	-2,38 (0,83)	2,32 [0,38; 4,26]	0,0192	0,157 [0,026; 0,288]
Woche 25 Tag 1	677 (94,4)	88,48 (18,32)	-2,39 (0,67)	334 (93,6)	89,07 (19,01)	-1,96 (0,93)	-0,43 [-2,61; 1,76]	0,7018	-0,026 [-0,158; 0,106]
Woche 37 Tag 1	642 (89,5)	89,25 (17,1)	-1,81 (0,67)	315 (88,2)	87,88 (19,01)	-3,25 (0,93)	1,44 [-0,75; 3,63]	0,1970	0,089 [-0,047; 0,225]
Woche 49 Tag 1	627 (87,4)	88,68 (17,78)	-2,69 (0,70)	296 (82,9)	87,44 (18,44)	-4,17 (0,99)	1,48 [-0,84; 3,81]	0,2110	0,089 [-0,051; 0,228]
Gesamt	708 (98,7)	89,07 (14,97)	-1,27 (0,51)	355 (99,4)	88,57 (15,46)	-2,28 (0,69)	1,01 [-0,59; 2,6]	0,2170	0,065 [-0,064; 0,193]

Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Kontinuitätsanalyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-60 aufgeführt.

KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MW: Mittelwert; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (bei dieser Analyse gleichzusetzen mit der Rücklaufquote); SD: Standard Deviation; SE: Standard Error

Grafische Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Teilpopulation b)

Abbildung 4-90: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala globaler Gesundheitsstatus für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-91: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala körperliche Funktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-92: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Rollenfunktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-93: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala kognitive Funktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-94: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala emotionale Funktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-95: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala soziale Funktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Gesamtpopulation

Abbildung 4-96: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala globaler Gesundheitsstatus für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-97: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala körperliche Funktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-98: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Rollenfunktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-99: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala kognitive Funktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-100: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala emotionale Funktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-101: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline“ der Skala soziale Funktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Lediglich eine Studie erfüllt alle Einschlusskriterien, sodass die Beurteilung des Zusatznutzens nur durch die Darstellung der Studie HERO erfolgt. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, sodass eine Übertragbarkeit als gegeben erachtet wird.

4.3.1.3.5.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire PR25)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Operationalisierung des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25)“

Studie	Operationalisierung
HERO	Mithilfe des Kernfragebogens EORTC QLQ-C30 werden die Funktionen erhoben, die allgemein mit onkologischen Erkrankungen assoziiert sind. Das Modul PR25 des EORTC QLQ dient der Erfassung von prostatakarzinomspezifischen Funktionen und ist somit eine Ergänzung des Kernfragebogens für das Anwendungsgebiet Prostatakarzinom. Der Fragebogen EORTC QLQ-PR25 dient sowohl der Einschätzung der Funktionalität als auch der Symptomatik der Patienten. Dabei gelten die Funktionsskalen sexuelle Aktivität und Sexualfunktion als patientenrelevante Endpunkte in der Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, sofern sie in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 abgefragt worden sind. Die Erhebung der beiden Funktionsskalen des EORTC QLQ-PR25 erfolgte an Baseline (Tag 1), Woche 5, Woche 13, Woche 25, Woche 37, Woche 49 und der Visite beim 30-Tage-Safety-Follow-up. Da nur die Auswirkungen der jeweiligen Behandlung auf die Funktionalität untersucht werden sollte, beinhalten die nachfolgend beschriebenen Analysen nicht den Erhebungszeitpunkt „Visite beim 30-Tage-Safety-Follow-up“. Die Patienten schätzten ihre einzelnen Symptome mithilfe einer Skala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) Punkten ein. Durch eine lineare Transformation dieser Punkte ergab sich eine Skala von 0–100 für jede einzelne Funktionsskala. Eine geringere Punktzahl der jeweiligen Skala weist somit auf eine Verschlechterung der Funktionalität hin. Patienten mit einem fHSPC werden in der Regel palliativ behandelt. Aufgrund der notwendigen Testosteronsuppression im Rahmen einer ADT sind dabei eher negative Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erwarten. Daher wird in dem vorliegenden Dossier die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb des Behandlungszeitraums betrachtet. Grundlage der Analysen bildet die mITT-Population der Teilpopulation b) bzw. der Gesamtpopulation (siehe Seite 89). Eine Verschlechterung von 15 % gilt als patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2), sodass eine TTE-Analyse für die Zeit bis zur Abweichung von 15 Punkten von Baseline durchgeführt wird. Die Darstellung erfolgt mittels eines Kaplan-Meier-Plots und das 95-%-KI wurde mittels einer Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion für jeden Behandlungsarm berechnet. Das Cox-Proportional-Hazard-Model wurde zur Berechnung

	des HR und des dazugehörigen 95-%-KI unter Annahme einer Normalverteilung der Ereignisse verwendet. Dabei wurde die Behandlungsgruppe als Kovariate berücksichtigt und nach der Region, der Alterskategorie und ausschließlich bei der Gesamtpopulation zusätzlich nach dem Vorhandensein von Fernmetastasen stratifiziert. Der p-Wert wurde mittels des Wald-Tests berechnet. Patienten ohne einen Wert bei Baseline und / oder fehlenden Erhebung nach Baseline werden zu Baseline (Tag 1) zensiert. Alle anderen Patienten ohne Ereignis bei einer Visite werden zum letzten Erhebungszeitpunkt mit einem Wert oder ggf. den Todeszeitpunkt zensiert. Zusätzlich erfolgt eine Analyse der Funktionsskalen des EORTC QLQ-PR25 als kontinuierlicher Endpunkt, wobei der Change-from-Baseline anhand des MMRM-Modells untersucht wird. Mithilfe des MMRM-Modells werden Angaben zum LSM (inkl. 95-%-KI), der die Veränderung zu Baseline je Behandlungsarm beinhaltet, zur Differenz der LSM von Leuprorelin und Relugolix (inkl. 95-%-KI und p-Wert) und zur standardisierten Mittelwertdifferenz anhand des Hedges‘ g (inkl. 95 -%-KI) getätigt. Die Behandlung, der Zeitpunkt der Visite, der Baselinewert, die Region, die Alterskategorie, die Behandlung-je-Visite-Interaktion und zusätzlich ausschließlich bei der Gesamtpopulation das Vorhandensein von Fernmetastasen fungierten als feste Effekte bei der unstrukturierten Kovarianzmatrix, auf der das MMRM-Modell basierte. Der Hedges‘ g wurde mithilfe einer Bias-Korrektur für kleine Stichproben berechnet.
EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; mITT-Population: modifizierte Intention-To-Treat-Population; MMRM: Mixed-Effect Model Repeat Measurement; TTE-Analyse: Time-To-Event-Analyse	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
HERO	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25)“ ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studie HERO als hoch einzustufen, da die Kenntnis über die Studienmedikation Einfluss auf die subjektiven Einschätzungen der Patienten bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität haben kann. Obwohl das ITT-Prinzip

adäquat umgesetzt wurde, es keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt und auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-71: Ergebnisse der TTE-Analysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

Skala	Studienarm	N	n (%)	HR [95-%-KI]	p-Wert
Teilpopulation b)					
Sexuelle Aktivität	Relugolix	427	102 (23,9)	0,7555 [0,553; 1,031]	0,0776
	Leuprorelin	213	65 (30,5)		
Sexualfunktion	Relugolix	427	49 (11,5)	1,1956 [0,720; 1,985]	0,4899
	Leuprorelin	213	26 (12,2)		
Gesamtpopulation					
Sexuelle Aktivität	Relugolix	717	181 (25,2)	0,8891 [0,696; 1,135]	0,3462
	Leuprorelin	357	101 (28,3)		
Sexualfunktion	Relugolix	717	84 (11,7)	1,2120 [0,827; 1,776]	0,3243
	Leuprorelin	357	48 (13,4)		

Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Time-To-Event-Analysen und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-69 aufgeführt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis

Für die der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordneten Funktionsskalen des EORTC QLQ-PR25 zeigen sich weder für die Teilpopulation b) noch für die Gesamtpopulation der Studie HERO signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Kaplan-Meier-Plots zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“

Teilpopulation b)

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala sexuelle Aktivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Sexualfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Gesamtpopulation

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala sexuelle Aktivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Plot für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Sexualfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala sexuelle Aktivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

	Relugolix			**Leuprorelin**			**Relugolix vs. Leuprorelin**		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Verände-rung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Verände-rung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges‘ g [95-%-KI]**
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213									
Baseline	416 (97,4)	73,92 (26,13)		207 (97,2)	73,59 (25,66)				
Woche 5 Tag 1	412 (96,5)	83,05 (21,26)	9,53 (0,92)	203 (95,3)	81,61 (22,34)	8,46 (1,28)	1,06 [-1,94; 4,06]	0,4874	0,060 [-0,110; 0,230]
Woche 13 Tag 1	402 (94,1)	83,91 (22,97)	10,58 (1,08)	206 (96,7)	84,30 (24,45)	11,70 (1,49)	-1,12 [-4,64; 2,4]	0,5322	-0,055 [-0,224; 0,115]
Woche 25 Tag 1	407 (95,3)	85,91 (22,46)	12,71 (1,05)	203 (95,3)	87,03 (21,59)	13,68 (1,47)	-0,97 [-4,43; 2,49]	0,5812	-0,048 [-0,218; 0,122]
Woche 37 Tag 1	393 (92)	86,01 (21,77)	12,28 (1,04)	194 (91,1)	88,32 (20,66)	14,43 (1,45)	-2,15 [-5,56; 1,26]	0,2160	-0,109 [-0,283; 0,065]
Woche 49 Tag 1	390 (91,3)	87,69 (20,69)	14,27 (1,08)	186 (87,3)	86,11 (23,88)	12,09 (1,54)	2,17 [-1,43; 5,78]	0,2367	0,106 [-0,071; 0,283]
Gesamt	424 (99,3)	85,22 (17,52)	11,87 (0,77)	212 (99,5)	85,14 (17,71)	12,07 (1,06)	-0,20 [-2,65; 2,24]	0,8712	-0,01 [-0,177; 0,157]
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357									
Baseline	699 (97,5)	74,89 (25,71)		350 (98)	75,86 (25,49)				
Woche 5 Tag 1	684 (95,4)	83,31 (21,12)	8,54 (0,71)	346 (96,9)	82,37 (22,25)	7,50 (0,98)	1,04 [-1,25; 3,32]	0,3734	0,059 [-0,071; 0,190]
Woche 13 Tag 1	677 (94,4)	84,59 (22,24)	9,94 (0,79)	344 (96,4)	85,80 (22,07)	11,31 (1,09)	-1,37 [-3,92; 1,18]	0,2935	-0,070 [-0,201; 0,060]

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Woche 25 Tag 1	677 (94,4)	85,11 (23,12)	10,68 (0,85)	333 (93,3)	87,19 (21,08)	12,12 (1,18)	-1,44 [-4,22; 1,34]	0,3088	-0,068 [-0,200; 0,064]
Woche 37 Tag 1	641 (89,4)	86,12 (22,51)	11,26 (0,84)	314 (88,0)	87,79 (21,39)	12,56 (1,17)	-1,30 [-4,05; 1,45]	0,3537	-0,064 [-0,2; 0,073]
Woche 49 Tag 1	625 (87,2)	87,92 (20,81)	12,95 (0,86)	296 (82,9)	85,47 (23,99)	10,09 (1,21)	2,86 [0,02; 5,70]	0,0484	0,140 [0; 0,279]
Gesamt	708 (98,7)	85,18 (17,63)	10,67 (0,60)	355 (99,4)	85,49 (17,20)	10,72 (0,82)	-0,04 [-1,93; 1,84]	0,9647	-0,002 [-0,131; 0,127]
Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Kontinuitätsanalyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-60 aufgeführt. KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MW: Mittelwert; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (bei dieser Analyse gleichzusetzen mit der Rücklaufquote); SD: Standard Deviation; SE: Standard Error									

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Kontinuitätsanalysen für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline" der Skala Sexualfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population)

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213									
Baseline	162 (37,9)	58,06 (22,45)		86 (40,4)	56,10 (23,99)				
Woche 5 Tag 1	107 (25,1)	56,44 (21,73)	-2,95 (2,15)	61 (28,6)	56,88 (19,74)	1,33 (2,57)	-4,28 [-9,94; 1,39]	0,1379	-0,286 [-0,652; 0,081]
Woche 13 Tag 1	87	54,73	-3,54 (2,58)	50	52,17	-0,53 (3,24)	-3,01	0,4247	-0,163 [-0,571; 0,245]

	Relugolix			Leuprorelin			Relugolix vs. Leuprorelin		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
	(20,4)	(22,62)		(23,5)	(23,38)		[-10,45; 4,43]		
Woche 25 Tag 1	75 (17,6)	50,56 (23,46)	-5,48 (2,93)	39 (18,3)	56,20 (21,61)	-4,43 (3,49)	-1,05 [-9,38; 7,29]	0,8045	-0,052 [-0,505; 0,401]
Woche 37 Tag 1	66 (15,5)	55,05 (25,65)	-4,13 (3,00)	36 (16,9)	58,10 (18,31)	0,48 (3,72)	-4,61 [-13,38; 4,16]	0,3009	-0,216 [-0,674; 0,241]
Woche 49 Tag 1	60 (14,1)	50,05 (27,56)	-7,83 (3,18)	35 (16,4)	44,44 (18,35)	-9,69 (3,85)	1,86 [-7,39; 11,12]	0,6912	0,094 [-0,392; 0,579]
Gesamt	172 (40,3)	54,81 (22,33)	-4,78 (2,09)	91 (42,7)	52,46 (21,19)	-2,57 (2,48)	-2,22 [-7,63; 3,2]	0,4200	-0,120 [-0,437; 0,197]
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357									
Baseline	264 (36,8)	59,50 (22,79)		134 (37,5)	56,67 (22,7)				
Woche 5 Tag 1	175 (24,4)	57,67 (21,09)	-4,03 (1,61)	99 (27,7)	57,49 (20,28)	1,46 (1,94)	-5,48 [-9,75; -1,21]	0,0120	-0,372 [-0,659; -0,084]
Woche 13 Tag 1	142 (19,8)	53,11 (23,42)	-5,88 (2,11)	85 (23,8)	53,10 (22,82)	-2,60 (2,53)	-3,28 [-9,28; 2,73]	0,2839	-0,168 [-0,478; 0,143]
Woche 25 Tag 1	138 (19,2)	51,69 (23,87)	-4,77 (2,21)	67 (18,8)	56,47 (22,79)	-4,08 (2,59)	-0,69 [-6,9; 5,51]	0,8268	-0,037 [-0,380; 0,307]
Woche 37 Tag 1	107 (14,9)	50,39 (25,63)	-9,13 (2,42)	58 (16,2)	57,09 (19,53)	-3,40 (2,90)	-5,73 [-12,74; 1,28]	0,1088	-0,263 [-0,627; 0,100]
Woche 49 Tag 1	100 (13,9)	51,94 (26,07)	-8,38 (2,45)	61 (17,1)	47,22 (22,69)	-10,93 (2,96)	2,56 [-4,58; 9,70]	0,4812	0,126 [-0,247; 0,499]
Gesamt	287 (40,0)	53,79 (22,11)	-6,44 (1,59)	154 (43,1)	53,10 (22,04)	-3,91 (1,83)	-2,52 [-6,58; 1,54]	0,2220	-0,135 [-0,380; 0,109]

	Relugolix			**Leuprorelin**			**Relugolix vs. Leuprorelin**		
Zeitpunkt	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Verände-rung zu Baseline LSM (SE)**	**n (%)**	**MW (SD)**	**Mittlere Verände-rung zu Baseline LSM (SE)**	**LSM-Differenz [95-%-KI]**	**p-Wert**	**Standardisierte MW-Differenz Hedges' g [95-%-KI]**
Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Kontinuitätsanalyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-60 aufgeführt. KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MW: Mittelwert; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (bei dieser Analyse gleichzusetzen mit der Rücklaufquote); SD: Standard Deviation; SE: Standard Error									

Grafische Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25)

Teilpopulation b)

Abbildung 4-106: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala sexuelle Aktivität für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-107: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Sexualfunktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Gesamtpopulation

Abbildung 4-108: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala sexuelle Aktivität für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-109: Darstellung der „Veränderung des EORTC QLQ-PR25 im Vergleich zu Baseline“ der Skala Sexualfunktion für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Lediglich eine Studie erfüllt alle Einschlusskriterien, sodass die Beurteilung des Zusatznutzens nur durch die Darstellung der Studie HERO erfolgt. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, sodass eine Übertragbarkeit als gegeben erachtet wird.

4.3.1.3.6 Sicherheit

4.3.1.3.6.1 Unerwünschte Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Operationalisierung des nutzenbewertungsrelevanten Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
HERO	Bei der Darstellung der Nebenwirkungen einer Therapie handelt es sich um einen wesentlichen Bestandteil der Nutzenbewertung [17]. Das Auftreten eines jeglichen unerwünschten medizinischen Ereignisses wurde bei den Studienteilnehmern im Zeitraum des Behandlungsbeginns bis 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation erfasst. Wurde eine neue Therapie innerhalb der ersten 30 Tage nach Behandlungsende begonnen, wurden die UE nur bis zum neuen Behandlungsbeginn erhoben. MedDRA Version 22.0 diente der Kodierung und NCI CTCAE Version 4.03 der Beurteilung des Schweregrads der UE. Die UE wurden aufgrund der Vorgaben des G-BA ergänzend in SOC und PT aufgeschlüsselt. **Definition der unerwünschten Ereignisse** Der internationale ICH-Standard definiert ein UE [53] so, dass jedes unerwünschte Auftreten eines medizinischen Ereignisses bei einem Studienteilnehmer unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation als UE zählt. Folgende Ereignisse zählten in der Studie als UE: • Eine Verschlechterung des Zustands, Schwere, Häufigkeit oder Länge einer bereits vorhandenen Erkrankung, wobei geringe Schwankungen davon ausgenommen sind; • Entstehung einer zwischenzeitlichen Erkrankung während der Studie; • Entstehung von Symptomen unabhängig davon, ob sie auf die Studienmedikation bzw. die begleitende Therapie zurückzuführen sind; • Verletzungen oder Unfälle: Falls ein Krankheitszustand die Verletzung oder den Unfall verursacht hat, werden der Krankheitszustand und der Unfall bzw. die Verletzung als 2 getrennte Ereignisse gezählt (beispielsweise wird ein Sturz aufgrund eines Schwindelanfalls zweifach gewertet: Sturz und Schwindelanfall); • Anomalie bei einer Untersuchung (z. B. Laborparameter, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm), sofern die Anomalie als klinisch signifikant von dem Prüfarzt eingeschätzt wird. Als klinisch signifikant gilt eine Anomalie, wenn sie eines der

Studie	Operationalisierung
	folgenden Kriterien erfüllt: o Verursacht Symptome oder klinische Anzeichen; o Erfordert eine aktive Behandlung; o Erfordert eine Unterbrechung der Studienbehandlung. Folgende Ereignisse zählten in der vorliegenden Studie nicht als UE: • Medizinische oder chirurgische Maßnahmen (z. B. Operation, Endoskopie, Ziehung eines Zahns, Transfusion) – es werden nur die Ursachen für die Maßnahme als UE gewertet; • Das Prostatakarzinom und seine Progression; • Bereits vorhandene Erkrankungen, die bereits vor dem Beginn der Behandlung diagnostiziert waren, sofern sich die Erkrankung nicht verschlechtert; • Situationen, bei denen kein nachteiliges Vorkommnis auftritt (z. B. geplante stationäre Aufenthalte für gewählte Eingriffe, die bereits bei der Unterschrift zur Studienteilnahme bekannt oder geplant waren). **Definition von schweren unerwünschten Ereignissen** Der Schweregrad der UE wurde anhand des NCI CTCAE (Version 4.03) beurteilt. Dabei wurden die UE den folgenden Schweregraden zugeordnet: • 1 / mild: asymptomatische oder milde Symptome; nur eine klinische oder diagnostische Überwachung aber keine Behandlung erforderlich • 2 / moderat: minimale, lokale oder nichtinvasive Behandlung ist angezeigt; altersentsprechende Einschränkungen der alltäglichen Tätigkeiten • 3 / schwer oder medizinisch bedeutsam: nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder Verlängerung des stationären Aufenthalts ist angeraten; stark einschränkend; alltägliche Selbstversorgung und Pflege nur limitiert möglich • 4 / lebensbedrohlich: lebensbedrohliche Auswirkungen; sofortige Behandlung notwendig • 5 / Tod: Tod aufgrund von UE Ab einem CTCAE-Grad von 3 zählte das Ereignis als schweres UE. **Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen** In der Studie zählten nachteilige Vorkommnisse als SUE, die: • Zum Tod führten; • Lebensbedrohlich waren, wobei nur Ereignisse als schwerwiegend gewertet wurden, wenn der Patient zum Zeitpunkt des Auftretens des Ereignisses in Lebensgefahr schwebte. Ereignisse, die hypothetisch bei schwerer Ausprägung lebensbedrohlich wären, galten nicht als SUE (z. B. wurde eine medikamentenbedingte Hepatitis, die ohne ein zwischenzeitliches Leberversagen abklingt, nicht als SUE gewertet, obwohl eine medikamentenbedingte Hepatitis tödlich verlaufen kann); • Einen stationären Aufenthalt erforderten und eine bestehende Hospitalisierung verlängerten. Allgemein galt als Hospitalisierung eine Überwachung und / oder Behandlung des Patienten in einem Krankenhaus oder in einer Notaufnahme, die in einer Arztpraxis nicht möglich waren. Komplikationen, die während des stationären Aufenthalts auftraten, wurden als UE gewertet. Falls eine Komplikation den stationären Aufenthalt verlängerte oder ein anderes Kriterium zum Einschluss als SUE erfüllte, galt es als schwerwiegend. Falls Zweifel bestanden, ob eine Hospitalisierung erfolgte oder notwendig war, zählte das Ereignis trotzdem als SUE. Geplante stationäre Aufenthalte zur Behandlung einer bereits vorher bekannten Erkrankung galten nicht als UE, wenn es

Studie	Operationalisierung

	im Studienzeitraum nicht zu einer Verschlechterung der Erkrankung kam;
	• Anhaltende oder signifikante Behinderungen und Einschränkungen verursachten. Als Behinderung oder Einschränkung galt eine schwerwiegende Beeinträchtigung der Bewältigung des Alltags. Ereignisse mit einer geringen klinischen Bedeutung wie gewöhnliche Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Grippe und Sportverletzungen zählten nicht dazu, da sie zwar den Alltag erschweren können, aber keine erhebliche Beeinträchtigung darstellen);
	• Eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler waren;
	• Entscheidende medizinische Ereignisse waren, die den Patienten gefährdeten und die eine medizinische Behandlung oder einen operativen Eingriff erforderten, um einen der zuvor genannten Zustände zu verhindern. Beispiele für solche Ereignisse wären invasive oder bösartige Tumore, eine intensivmedizinische Behandlung eines allergischen Bronchospasmus in der Notaufnahme oder zu Hause, Auffälligkeiten des Blutbildes oder Krämpfe, die keine Hospitalisierung oder anschließende medikamentöse Behandlung erforderten.
	Analyse und Unterteilung
	Grundlage der Analysen bildet die Safety-Population der Teilpopulation b) bzw. der Gesamtpopulation (siehe Seite 89). Patienten mit mehreren Ereignissen wurden nur einmal gezählt. Die Auswertungen des Endpunkts „Sicherheit“ umfassen Angaben zu OR, RR und RD inkl. 95-%-KI. Das OR mit dazugehörigem KI wurde mittels eines logistischen Regressionsmodells mit der Behandlungsgruppe als Kovariate und sowohl das RR auch die RD mit dazugehörigem KI mittels eines unstratifizierten Ansatzes unter Annahme einer Normalverteilung berechnet. Die Berechnung des p-Werts basierte auf dem Fisher’s-exact-Test. Eine Kontinuitätskorrektur wurde für die Berechnung des OR und RR, falls kein Ereignis oder 100 % Response bzw. Non-Response in einer Behandlungsgruppe auftrat. Bei der Betrachtung der Ereignisse nach SOC und PT wurden Patienten mit mehreren Ergebnissen für dasselbe SOC oder PT nur einmal für das jeweilige SOC oder PT gezählt.
	Diese Auswertungen wurden für folgende Komponenten durchgeführt:
	• Gesamtrate jeglicher UE
	• Häufige jegliche UE nach SOC und PT
	  o Häufige UE: a) mindestens 10 % der Patienten oder b) mindestens 10 Patienten und 1 % in einem Studienarm
	• Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
	• Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT
	  o Häufige schwere UE: a) mindestens 5 % der Patienten oder b) mindestens 10 Patienten und 1 % in einem Studienarm
	• Gesamtrate der SUE
	• Gesamtrate der SUE, wobei SUE, die im Zusammenhang mit dem präspezifizierten MACE-Endpunkt (Jegliches Ereignis, das zum Tod führt, Myokardinfarkt, Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen) erhoben worden sind, nicht berücksichtigt wurden (Kurzbezeichnung: Gesamtrate der SUE exklusive MACE-Ereignisse der präspezifizierten Hauptanalyse)
	• Gesamtrate der SUE, wobei SUE, die im Zusammenhang mit dem MACE-Endpunkt der Sensitivitätsanalyse (Kardiovaskuläres Ereignis, das zum Tod führt, Myokardinfarkt, Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen) erhoben worden sind, nicht berücksichtigt wurden (Kurzbezeichnung: Gesamtrate der SUE exklusive MACE-Ereignisse der Sensitivitätsanalyse)
	• Häufige SUE nach SOC und PT
	  o Häufige SUE: a) mindestens 5 % der Patienten oder b) mindestens 10 Patienten und 1 % in einem Studienarm
	• Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE

Studie	Operationalisierung
	• Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Cardiovascular Event; NCI: National Cancer Institute; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HERO	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene ist das Verzerrungspotenzial der Studie HERO als niedrig einzustufen, obwohl es sich um ein offenes Studiendesign handelt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2): Die Kenntnis der Studienmedikation erhöht beim Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ nicht das Verzerrungspotenzial, da durch die Zuordnung und Kodierung in SOC und PT eine objektive Einordnung mit einer niedrigen Verzerrung gewährleistet ist.

Da das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, es keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt und auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Responder-Analyse für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Sicherheit „Gesamtrate jeglicher UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population)

Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
Teilpopulation b)				
Relugolix	427	396 (92,7)	0,983 [0,942; 1,025] 0,763 [0,383; 1,517] -0,016 [-0,056; 0,023]	0,5052
Leuprorelin	213	201 (94,4)		
Gesamtpopulation				
Relugolix	717	664 (92,6)	1,002 [0,966; 1,039] 1,025 [0,633; 1,660] 0,002 [-0,032; 0,035]	0,9025
Leuprorelin	357	330 (92,4)		
Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Responder-Analyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-74 aufgeführt. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio				

Hinsichtlich des Sicherheits-Endpunkts „Gesamtrate jeglicher UE“ zeigt sich weder in der Gesamtpopulation noch in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation b) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Responder-Analyse für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Sicherheit „Häufige jegliche UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population)

SOC	PT	Relugolix n (%)	Leuprorelin n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Jeglicher	141 (33,02)	75 (35,21)	0,938 [0,748; 1,177] 0,907 [0,642; 1,282] -0,022 [-0,100; 0,056]	0,5953
	Asthenie	18 (4,22)	15 (7,04)	0,599 [0,308; 1,164] 0,581 [0,287; 1,177] -0,028 [-0,068; 0,011]	0,1330
	Ermüdung	91 (21,31)	39 (18,31)	1,164 [0,831; 1,631] 1,208 [0,796; 1,834] 0,030 [-0,035; 0,095]	0,4053

SOC	PT	Relugolix n (%)	Leuprorelin n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
	Ödem peripher	13 (3,04)	7 (3,29)	0,926 [0,375; 2,288] 0,924 [0,363; 2,351] -0,002 [-0,031; 0,027]	1
	Unwohlsein	10 (2,34)	4 (1,88)	1,247 [0,396; 3,930] 1,253 [0,388; 4,043] 0,005 [-0,019; 0,028]	1
Augenerkrankungen	Jeglicher	37 (8,67)	17 (7,98)	1,086 [0,626; 1,882] 1,094 [0,601; 1,992] 0,007 [-0,038; 0,052]	0,8803
	Katarakt	10 (2,34)	5 (2,35)	0,998 [0,345; 2,882] 0,998 [0,337; 2,956] 0 [-0,025; 0,025]	1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	jeglicher	57 (13,35)	30 (14,08)	0,948 [0,629; 1,429] 0,940 [0,584; 1,513] -0,007 [-0,064; 0,049]	0,8074
	Dyspnoe	14 (3,28)	7 (3,29)	0,998 [0,409; 2,435] 0,998 [0,397; 2,510] 0 [-0,029; 0,029]	1
	Husten	15 (3,51)	9 (4,23)	0,831 [0,37; 1,869] 0,825 [0,355; 1,918] -0,007 [-0,039; 0,025]	0,6627
	Schmerzen im Oropharynx	10 (2,34)	2 (0,94)	2,494 [0,551; 11,282] 2,53 [0,549; 11,651] 0,014 [-0,005; 0,033]	0,3542
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Jeglicher	50 (11,71)	19 (8,92)	1,313 [0,795; 2,169] 1,354 [0,777; 2,361] 0,028 [-0,021; 0,077]	0,3439
	Gynäkomastie	19 (4,45)	9 (4,23)	1,053 [0,485; 2,288] 1,056 [0,469; 2,374] 0,002 [-0,031; 0,036]	1
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Jeglicher	76 (17,8)	36 (16,9)	1,053 [0,734; 1,511] 1,065 [0,689; 1,646] 0,009 [-0,053; 0,071]	0,8258
	Ausschlag	12 (2,81)	2 (0,94)	2,993 [0,676; 13,252] 3,051 [0,677; 13,755] 0,019 [-0,002; 0,039]	0,1586
	Pruritus	10 (2,34)	4 (1,88)	1,247 [0,396; 3,93] 1,253 [0,388; 4,043] 0,005 [-0,019; 0,028]	1
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Jeglicher	114 (26,7)	58 (27,23)	0,980 [0,748; 1,284] 0,973 [0,672; 1,409] -0,005 [-0,078; 0,068]	0,9247
	Dysurie	21 (4,92)	7 (3,29)	1,496 [0,646; 3,465] 1,522 [0,637; 3,639] 0,016 [-0,015; 0,048]	0,4155

SOC	PT	Relugolix n (%)	Leuprorelin n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
	Hämaturie	16 (3,75)	7 (3,29)	1,140 [0,476; 2,729] 1,146 [0,464; 2,829] 0,005 [-0,025; 0,035]	1
	Harndrang	11 (2,58)	6 (2,82)	0,915 [0,343; 2,439] 0,912 [0,333; 2,501] -0,002 [-0,029; 0,024]	1
	Harninkonti-nenz	19 (4,45)	11 (5,16)	0,862 [0,418; 1,777] 0,855 [0,399; 1,831] -0,007 [-0,043; 0,028]	0,6944
	Nykturie	25 (5,85)	14 (6,57)	0,891 [0,473; 1,678] 0,884 [0,450; 1,738] -0,007 [-0,047; 0,033]	0,7279
	Pollakisurie	30 (7,03)	17 (7,98)	0,88 [0,497; 1,559] 0,871 [0,469; 1,618] -0,010 [-0,053; 0,034]	0,7480
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Jeglicher	19 (4,45)	9 (4,23)	1,053 [0,485; 2,288] 1,056 [0,469; 2,374] 0,002 [-0,031; 0,036]	1
	Anämie	13 (3,04)	7 (3,29)	0,926 [0,375; 2,288] 0,924 [0,363; 2,351] -0,002 [-0,031; 0,027]	1
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Jeglicher	149 (34,89)	72 (33,8)	1,032 [0,822; 1,297] 1,050 [0,742; 1,485] 0,011 [-0,067; 0,089]	0,7921
	Diarrhoe	53 (12,41)	16 (7,51)	1,652 [0,968; 2,82] 1,745 [0,972; 3,132] 0,049 [0,002; 0,096]	0,0779
	Dyspepsie	11 (2,58)	4 (1,88)	1,372 [0,442; 4,257] 1,382 [0,435; 4,391] 0,007 [-0,017; 0,031]	0,7831
	Erbrechen	6 (1,41)	10 (4,69)	0,299 [0,110; 0,812] 0,289 [0,104; 0,807] -0,033 [-0,063; -0,002]	0,0161
	Obstipation	46 (10,77)	14 (6,57)	1,639 [0,922; 2,913] 1,716 [0,921; 3,198] 0,042 [-0,002; 0,086]	0,1126
	Übelkeit	16 (3,75)	6 (2,82)	1,330 [0,528; 3,350] 1,343 [0,518; 3,483] 0,009 [-0,019; 0,038]	0,6493
Erkrankungen des Nervensystems	Jeglicher	88 (20,61)	37 (17,37)	1,186 [0,839; 1,679] 1,235 [0,807; 1,889] 0,032 [-0,031; 0,096]	0,3433
	Kopfschmerzen	27 (6,32)	9 (4,23)	1,496 [0,717; 3,125] 1,530 [0,706; 3,314] 0,021 [-0,015; 0,057]	0,3629

SOC	PT	Relugolix n (%)	Leuprorelin n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
	Schwindelge-fühl	25 (5,85)	8 (3,76)	1,559 [0,715; 3,397] 1,594 [0,706; 3,596] 0,021 [-0,013; 0,055]	0,3431
Gefäßerkrankungen	Jeglicher	259 (60,66)	130 (61,03)	0,994 [0,871; 1,134] 0,984 [0,703; 1,379] -0,004 [-0,084; 0,076]	1
	Hitzewallung	240 (56,21)	116 (54,46)	1,032 [0,890; 1,197] 1,073 [0,771; 1,494] 0,017 [-0,064; 0,099]	0,7356
	Hypertonie	27 (6,32)	23 (10,80)	0,586 [0,344; 0,996] 0,558 [0,311; 0,998] -0,045 [-0,092; 0,003]	0,0598
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Jeglicher	15 (3,51)	10 (4,69)	0,748 [0,342; 1,637] 0,739 [0,326; 1,674] -0,012 [-0,045; 0,022]	0,5175
Herzerkrankungen	Jeglicher	41 (9,60)	20 (9,39)	1,023 [0,615; 1,701] 1,025 [0,584; 1,798] 0,002 [-0,046; 0,050]	1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	140 (32,79)	79 (37,09)	0,884 [0,708; 1,103] 0,827 [0,587; 1,167] -0,043 [-0,122; 0,036]	0,2897
	Bronchitis	15 (3,51)	8 (3,76)	0,935 [0,403; 2,171] 0,933 [0,389; 2,236] -0,002 [-0,033; 0,029]	1
	Harnwegs-infektion	14 (3,28)	9 (4,23)	0,776 [0,341; 1,764] 0,768 [0,327; 1,805] -0,009 [-0,041; 0,022]	0,6527
	Infektion der oberen Atemwege	16 (3,75)	10 (4,69)	0,798 [0,369; 1,729] 0,790 [0,352; 1,773] -0,009 [-0,043; 0,024]	0,6713
	Nasopharyngitis	42 (9,84)	26 (12,21)	0,806 [0,508; 1,277] 0,785 [0,467; 1,319] -0,024 [-0,076; 0,029]	0,4141
Psychiatrische Erkrankungen	Jeglicher	58 (13,58)	27 (12,68)	1,072 [0,7; 1,641] 1,083 [0,664; 1,767] 0,009 [-0,046; 0,064]	0,8055
	Schlaflosigkeit	28 (6,56)	8 (3,76)	1,746 [0,81; 3,764] 1,798 [0,805; 4,016] 0,028 [-0,007; 0,063]	0,2017
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkran-kungen	Jeglicher	143 (33,49)	68 (31,92)	1,049 [0,827; 1,33] 1,074 [0,756; 1,526] 0,016 [-0,061; 0,093]	0,7217
	Arthralgie	40 (9,37)	19 (8,92)	1,050 [0,624; 1,768]	1

SOC	PT	Relugolix n (%)	Leuprorelin n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
				1,055 [0,595; 1,871] 0,004 [-0,043; 0,052]	
	Muskuläre Schwäche	15 (3,51)	7 (3,29)	1,069 [0,443; 2,582] 1,071 [0,43; 2,669] 0,002 [-0,027; 0,032]	1
	Muskelspasmen	10 (2,34)	4 (1,88)	1,247 [0,396; 3,93] 1,253 [0,388; 4,043] 0,005 [-0,019; 0,028]	1
	Myalgie	10 (2,34)	6 (2,82)	0,831 [0,306; 2,257] 0,827 [0,297; 2,308] -0,005 [-0,031; 0,022]	0,7895
	Rückenschmer-zen	33 (7,73)	13 (6,1)	1,266 [0,681; 2,355] 1,289 [0,663; 2,503] 0,016 [-0,025; 0,057]	0,5183
	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	14 (3,28)	5 (2,35)	1,397 [0,51; 3,826] 1,410 [0,501; 3,968] 0,009 [-0,017; 0,036]	0,6260
	Schmerz in einer Extremität	20 (4,68)	13 (6,1)	0,767 [0,389; 1,513] 0,756 [0,369; 1,551] -0,014 [-0,052; 0,024]	0,4522
Stoffwechsel- und Ernährungsstö-rungen	Jeglicher	59 (13,82)	26 (12,21)	1,132 [0,736; 1,742] 1,153 [0,704; 1,889] 0,016 [-0,039; 0,071]	0,6223
	Appetit vermindert	11 (2,58)	4 (1,88)	1,372 [0,442; 4,257] 1,382 [0,435; 4,391] 0,007 [-0,017; 0,031]	0,7831
	Diabetes mellitus	17 (3,98)	3 (1,41)	2,827 [0,838; 9,539] 2,902 [0,841; 10,016] 0,026 [0,001; 0,050]	0,0930
Untersuchungen	Jeglicher	81 (18,97)	32 (15,02)	1,263 [0,868; 1,837] 1,324 [0,847; 2,07] 0,039 [-0,021; 0,100]	0,2283
	Alanin-Amino-transferase erhöht	14 (3,28)	5 (2,35)	1,397 [0,51; 3,826] 1,41 [0,501; 3,968] 0,009 [-0,017; 0,036]	0,626
	Gamma-Glutamyltrans-ferase erhöht	10 (2,34)	6 (2,82)	0,831 [0,306; 2,257] 0,827 [0,297; 2,308] -0,005 [-0,031; 0,022]	0,7895
	Gewicht erhöht	37 (8,67)	13 (6,10)	1,420 [0,771; 2,613] 1,460 [0,759; 2,808] 0,026 [-0,016; 0,067]	0,2781
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Jeglicher	52 (12,18)	34 (15,96)	0,763 [0,512; 1,138] 0,730 [0,457; 1,165] -0,038 [-0,096; 0,02]	0,2185
	Sturz	16 (3,75)	7 (3,29)	1,140 [0,476; 2,729] 1,146 [0,464; 2,829]	1

SOC	PT	Relugolix n (%)	Leuprorelin n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
				0,005 [-0,025; 0,035]	
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Jeglicher	260 (36,26)	137 (38,38)	0,945 [0,802; 1,113] 0,914 [0,703; 1,187] -0,021 [-0,083; 0,040]	0,5030
	Asthenie	39 (5,44)	25 (7,00)	0,777 [0,478; 1,263] 0,764 [0,455; 1,284] -0,016 [-0,047; 0,016]	0,3385
	Ermüdung	158 (22,04)	68 (19,05)	1,157 [0,897; 1,492] 1,201 [0,874; 1,651] 0,030 [-0,021; 0,081]	0,2670
	Fieber	17 (2,37)	8 (2,24)	1,058 [0,461; 2,428] 1,059 [0,453; 2,479] 0,001 [-0,018; 0,020]	1
	Grippeähnliche Erkrankung	13 (1,81)	8 (2,24)	0,809 [0,338; 1,934] 0,806 [0,331; 1,962] -0,004 [-0,022; 0,014]	0,6442
	Ödem peripher	36 (5,02)	20 (5,60)	0,896 [0,527; 1,525] 0,891 [0,508; 1,562] -0,006 [-0,035; 0,023]	0,6652
	Thoraxschmerz nichtkardialen Ursprungs	11 (1,53)	3 (0,84)	1,826 [0,513; 6,503] 1,839 [0,51; 6,632] 0,007 [-0,006; 0,020]	0,4082
	Unwohlsein	14 (1,95)	8 (2,24)	0,871 [0,369; 2,058] 0,869 [0,361; 2,091] -0,003 [-0,021; 0,016]	0,8199
Augenerkrankungen	Jeglicher	71 (9,90)	28 (7,84)	1,263 [0,831; 1,919] 1,291 [0,818; 2,04] 0,021 [-0,015; 0,056]	0,3139
	Katarakt	17 (2,37)	8 (2,24)	1,058 [0,461; 2,428] 1,059 [0,453; 2,479] 0,001 [-0,018; 0,020]	1
	Sehen verschwommen	13 (1,81)	5 (1,40)	1,295 [0,465; 3,603] 1,300 [0,460; 3,675] 0,004 [-0,011; 0,02]	0,8021
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Jeglicher	102 (14,23)	46 (12,89)	1,104 [0,798; 1,527] 1,121 [0,772; 1,63] 0,013 [-0,03; 0,057]	0,5741
	Dyspnoe	20 (2,79)	13 (3,64)	0,766 [0,386; 1,522] 0,759 [0,373; 1,545] -0,009 [-0,031; 0,014]	0,4564
	Husten	24 (3,35)	13 (3,64)	0,919 [0,474; 1,784] 0,916 [0,461; 1,822] -0,003 [-0,026; 0,021]	0,8594

SOC	PT	Relugolix n (%)	Leuprorelin n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
	Rhinorrhoe	14 (1,95)	2 (0,56)	3,485 [0,796; 15,252] 3,535 [0,799; 15,639] 0,014 [0,001; 0,027]	0,1068
	Schmerzen im Oropharynx	15 (2,09)	5 (1,40)	1,494 [0,547; 4,077] 1,504 [0,542; 4,172] 0,007 [-0,009; 0,023]	0,4842
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Jeglicher	80 (11,16)	35 (9,80)	1,138 [0,781; 1,658] 1,155 [0,76; 1,757] 0,014 [-0,025; 0,052]	0,5311
	Erektionsstö-rung	13 (1,81)	6 (1,68)	1,079 [0,413; 2,815] 1,080 [0,407; 2,866] 0,001 [-0,015; 0,018]	1
	Gynäkomastie	28 (3,91)	14 (3,92)	0,996 [0,531; 1,868] 0,996 [0,517; 1,916] 0 [-0,025; 0,024]	1
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Jeglicher	130 (18,13)	65 (18,21)	0,996 [0,761; 1,304] 0,995 [0,716; 1,383] -0,001 [-0,05; 0,048]	1
	Alopezie	12 (1,67)	6 (1,68)	0,996 [0,377; 2,631] 0,996 [0,371; 2,675] 0 [-0,016; 0,016]	1
	Ausschlag	23 (3,21)	7 (1,96)	1,636 [0,709; 3,776] 1,657 [0,704; 3,899] 0,012 [-0,007; 0,032]	0,3258
	Ekzem	11 (1,53)	5 (1,40)	1,095 [0,384; 3,129] 1,097 [0,378; 3,181] 0,001 [-0,014; 0,016]	1
	Hyperhidrosis	19 (2,65)	18 (5,04)	0,526 [0,279; 0,989] 0,513 [0,266; 0,989] -0,024 [-0,049; 0,002]	0,0507
	Pruritus	13 (1,81)	6 (1,68)	1,079 [0,413; 2,815] 1,080 [0,407; 2,866] 0,001 [-0,015; 0,018]	1
	Trockene Haut	11 (1,53)	3 (0,84)	1,826 [0,513; 6,503] 1,839 [0,51; 6,632] 0,007 [-0,006; 0,020]	0,4082
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Jeglicher	189 (26,36)	95 (26,61)	0,991 [0,802; 1,224] 0,987 [0,740; 1,316] -0,003 [-0,059; 0,054]	0,9415
	Dysurie	33 (4,60)	14 (3,92)	1,174 [0,636; 2,165] 1,182 [0,624; 2,238] 0,007 [-0,019; 0,032]	0,7517
	Hämaturie	24 (3,35)	12 (3,36)	0,996 [0,504; 1,968] 0,996 [0,492; 2,015] 0 [-0,023; 0,023]	1

SOC	PT	Relugolix n (%)	Leuprorelin n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
	Harndrang	17 (2,37)	10 (2,80)	0,846 [0,392; 1,829] 0,843 [0,382; 1,860] -0,004 [-0,025; 0,016]	0,6820
	Harninkontinenz	37 (5,16)	19 (5,32)	0,97 [0,566; 1,661] 0,968 [0,548; 1,709] -0,002 [-0,030; 0,027]	0,8853
	Harnretention	16 (2,23)	10 (2,8)	0,797 [0,365; 1,738] 0,792 [0,356; 1,764] -0,006 [-0,026; 0,015]	0,6738
	Nykturie	42 (5,86)	23 (6,44)	0,909 [0,556; 1,488] 0,904 [0,534; 1,528] -0,006 [-0,037; 0,025]	0,6862
	Pollakisurie	44 (6,14)	22 (6,16)	0,996 [0,607; 1,635] 0,996 [0,587; 1,688] 0 [-0,031; 0,030]	1
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Jeglicher	41 (5,72)	24 (6,72)	0,851 [0,522; 1,385] 0,842 [0,500; 1,416] -0,01 [-0,041; 0,021]	0,5007
	Anämie	26 (3,63)	18 (5,04)	0,719 [0,400; 1,294] 0,709 [0,383; 1,311] -0,014 [-0,041; 0,012]	0,3265
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Jeglicher	263 (36,68)	117 (32,77)	1,119 [0,938; 1,336] 1,188 [0,909; 1,554] 0,039 [-0,021; 0,099]	0,2229
	Abdominalschmerz	18 (2,51)	10 (2,80)	0,896 [0,418; 1,921] 0,894 [0,408; 1,956] -0,003 [-0,024; 0,018]	0,8395
	Diarrhoe	82 (11,44)	23 (6,44)	1,775 [1,138; 2,769] 1,875 [1,159; 3,034] 0,050 [0,015; 0,084]	0,0088
	Dyspepsie	20 (2,79)	8 (2,24)	1,245 [0,554; 2,798] 1,252 [0,546; 2,871] 0,005 [-0,014; 0,025]	0,6876
	Erbrechen	15 (2,09)	13 (3,64)	0,575 [0,276; 1,194] 0,565 [0,266; 1,202] -0,015 [-0,038; 0,007]	0,1550
	Gastroösophageale Refluxerkrankung	13 (1,81)	4 (1,12)	1,618 [0,531; 4,927] 1,630 [0,528; 5,034] 0,007 [-0,008; 0,022]	0,4502
	Karies	10 (1,39)	7 (1,96)	0,711 [0,273; 1,853] 0,707 [0,267; 1,874] -0,006 [-0,022; 0,011]	0,6043
	Mundtrockenheit	16 (2,23)	7 (1,96)	1,138 [0,472; 2,741] 1,141 [0,465; 2,800] 0,003 [-0,015; 0,021]	1

SOC	PT	Relugolix n (%)	Leuprorelin n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
	Obstipation	91 (12,69)	36 (10,08)	1,259 [0,874; 1,812] 1,296 [0,861; 1,951] 0,026 [-0,014; 0,066]	0,2297
	Schmerzen Oberbauch	17 (2,37)	4 (1,12)	2,116 [0,717; 6,242] 2,143 [0,716; 6,417] 0,013 [-0,003; 0,028]	0,2411
	Übelkeit	48 (6,69)	16 (4,48)	1,494 [0,861; 2,593] 1,529 [0,856; 2,733] 0,022 [-0,006; 0,050]	0,1718
Erkrankungen des Nervensystems	Jeglicher	158 (22,04)	72 (20,17)	1,093 [0,853; 1,4] 1,119 [0,818; 1,53] 0,019 [-0,033; 0,07]	0,5278
	Hypoästhesie	11 (1,53)	5 (1,40)	1,095 [0,384; 3,129] 1,097 [0,378; 3,181] 0,001 [-0,014; 0,016]	1
	Kopfschmerzen	43 (6,00)	13 (3,64)	1,647 [0,897; 3,023] 1,688 [0,896; 3,182] 0,024 [-0,003; 0,050]	0,1105
	Paraästhesie	13 (1,81)	6 (1,68)	1,079 [0,413; 2,815] 1,080 [0,407; 2,866] 0,001 [-0,015; 0,018]	1
	Schwindel-gefühl	38 (5,3)	19 (5,32)	0,996 [0,583; 1,702] 0,996 [0,565; 1,753] 0 [-0,029; 0,028]	1
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Jeglicher	13 (1,81)	12 (3,36)	0,539 [0,249; 1,17] 0,531 [0,24; 1,176] -0,015 [-0,037; 0,006]	0,1329
Gefäßerkrankungen	Jeglicher	422 (58,86)	204 (57,14)	1,030 [0,924; 1,148] 1,073 [0,83; 1,387] 0,017 [-0,046; 0,080]	0,5998
	Hitzewallung	386 (53,84)	182 (50,98)	1,056 [0,935; 1,193] 1,121 [0,870; 1,446] 0,029 [-0,035; 0,092]	0,3991
	Hypertonie	61 (8,51)	37 (10,36)	0,821 [0,557; 1,210] 0,804 [0,523; 1,236] -0,019 [-0,056; 0,019]	0,3141
	Hypotonie	13 (1,81)	0 (0)	13,462 [0,803; 225,816] 13,701 [0,812; 231,14] 0,018 [0,008; 0,028]	0,0066
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Jeglicher	38 (5,30)	18 (5,04)	1,051 [0,609; 1,815] 1,054 [0,593; 1,875] 0,003 [-0,025; 0,031]	1

SOC	PT	Relugolix n (%)	Leuprorelin n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
Herzerkrankungen	Jeglicher	65 (9,07)	39 (10,92)	0,830 [0,57; 1,209] 0,813 [0,535; 1,236] -0,019 [-0,057; 0,020]	0,3268
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	245 (34,17)	112 (31,37)	1,089 [0,906; 1,309] 1,135 [0,865; 1,490] 0,028 [-0,031; 0,087]	0,3721
	Bronchitis	21 (2,93)	12 (3,36)	0,871 [0,434; 1,751] 0,867 [0,422; 1,784] -0,004 [-0,027; 0,018]	0,7096
	Grippe	14 (1,95)	8 (2,24)	0,871 [0,369; 2,058] 0,869 [0,361; 2,091] -0,003 [-0,021; 0,016]	0,8199
	Harnwegsinfek-tion	34 (4,74)	15 (4,20)	1,129 [0,623; 2,044] 1,135 [0,610; 2,112] 0,005 [-0,021; 0,031]	0,7579
	Herpes zoster	11 (1,53)	1 (0,28)	5,477 [0,71; 42,255] 5,547 [0,713; 43,133] 0,013 [0,002; 0,023]	0,0716
	Infektion der oberen Atemwege	28 (3,91)	14 (3,92)	0,996 [0,531; 1,868] 0,996 [0,517; 1,916] 0 [-0,025; 0,024]	1
	Nasopharyngitis	66 (9,21)	31 (8,68)	1,060 [0,705; 1,593] 1,066 [0,682; 1,667] 0,005 [-0,031; 0,041]	0,8220
	Pneumonie	11 (1,53)	2 (0,56)	2,738 [0,610; 12,289] 2,766 [0,610; 12,544] 0,010 [-0,002; 0,022]	0,2396
	Sinusitis	11 (1,53)	5 (1,40)	1,095 [0,384; 3,129] 1,097 [0,378; 3,181] 0,001 [-0,014; 0,016]	1
Psychiatrische Erkrankungen	Jeglicher	110 (15,34)	48 (13,45)	1,141 [0,833; 1,563] 1,167 [0,809; 1,682] 0,019 [-0,025; 0,063]	0,4646
	Depression	14 (1,95)	4 (1,12)	1,743 [0,578; 5,256] 1,757 [0,574; 5,378] 0,008 [-0,007; 0,023]	0,4504
	Libido vermindert	12 (1,67)	5 (1,40)	1,195 [0,424; 3,366] 1,198 [0,419; 3,428] 0,003 [-0,013; 0,018]	1
	Reizbarkeit	10 (1,39)	2 (0,56)	2,490 [0,548; 11,302] 2,511 [0,547; 11,52] 0,008 [-0,003; 0,020]	0,356
	Schlaflosigkeit	48 (6,69)	19 (5,32)	1,258 [0,751; 2,107] 1,276 [0,739; 2,206] 0,014 [-0,016; 0,043]	0,4236

SOC	PT	Relugolix n (%)	Leuprorelin n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Jeglicher	272 (37,94)	127 (35,57)	1,066 [0,901; 1,262] 1,107 [0,85; 1,441] 0,024 [-0,037; 0,085]	0,4616
	Arthralgie	87 (12,13)	32 (8,96)	1,354 [0,921; 1,989] 1,403 [0,915; 2,149] 0,032 [-0,006; 0,07]	0,123
	Arthritis	11 (1,53)	4 (1,12)	1,369 [0,439; 4,27] 1,375 [0,435; 4,349] 0,004 [-0,01; 0,018]	0,7842
	Knochenschmerzen	17 (2,37)	8 (2,24)	1,058 [0,461; 2,428] 1,059 [0,453; 2,479] 0,001 [-0,018; 0,020]	1
	Muskelspasmen	15 (2,09)	4 (1,12)	1,867 [0,624; 5,585] 1,886 [0,621; 5,724] 0,010 [-0,005; 0,025]	0,33
	Muskuläre Schwäche	30 (4,18)	9 (2,52)	1,660 [0,797; 3,458] 1,689 [0,793; 3,596] 0,017 [-0,005; 0,039]	0,2249
	Myalgie	23 (3,21)	14 (3,92)	0,818 [0,426; 1,570] 0,812 [0,413; 1,598] -0,007 [-0,031; 0,017]	0,595
	Nackenschmerzen	14 (1,95)	4 (1,12)	1,743 [0,578; 5,256] 1,757 [0,574; 5,378] 0,008 [-0,007; 0,023]	0,4504
	Rückenschmerzen	61 (8,51)	35 (9,80)	0,868 [0,584; 1,289] 0,855 [0,553; 1,324] -0,013 [-0,05; 0,024]	0,4968
	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	35 (4,88)	13 (3,64)	1,341 [0,718; 2,501] 1,358 [0,709; 2,600] 0,012 [-0,013; 0,037]	0,4338
	Schmerz in einer Extremität	39 (5,44)	23 (6,44)	0,844 [0,512; 1,391] 0,835 [0,491; 1,422] -0,010 [-0,040; 0,020]	0,4914
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Jeglicher	111 (15,48)	52 (14,57)	1,063 [0,784; 1,44] 1,074 [0,752; 1,535] 0,009 [-0,036; 0,054]	0,7189
	Appetit vermindert	28 (3,91)	13 (3,64)	1,072 [0,562; 2,045] 1,075 [0,550; 2,102] 0,003 [-0,021; 0,027]	1
	Diabetes mellitus	25 (3,49)	7 (1,96)	1,778 [0,777; 4,072] 1,806 [0,774; 4,217] 0,015 [-0,004; 0,035]	0,1868
Untersuchungen	Jeglicher	147 (20,50)	63 (17,65)	1,162 [0,890; 1,516] 1,204 [0,868; 1,669] 0,029 [-0,021; 0,078]	0,2888

SOC	PT	Relugolix n (%)	Leuprorelin n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
	Alanin-Amino-transferase erhöht	32 (4,46)	9 (2,52)	1,770 [0,854; 3,668] 1,806 [0,853; 3,827] 0,019 [-0,003; 0,042]	0,1304
	Aspartat-Aminotrans-ferase erhöht	22 (3,07)	6 (1,68)	1,826 [0,747; 4,462] 1,852 [0,744; 4,609] 0,014 [-0,004; 0,032]	0,2242
	Gamma-Glutamyltrans-ferase erhöht	14 (1,95)	7 (1,96)	0,996 [0,406; 2,445] 0,996 [0,398; 2,489] 0 [-0,018; 0,018]	1
	Gewicht erhöht	63 (8,79)	26 (7,28)	1,206 [0,778; 1,871] 1,226 [0,762; 1,973] 0,015 [-0,019; 0,049]	0,4809
	Gewicht erniedrigt	13 (1,81)	7 (1,96)	0,925 [0,372; 2,297] 0,923 [0,365; 2,335] -0,001 [-0,019; 0,016]	0,8159
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Jeglicher	88 (12,27)	46 (12,89)	0,953 [0,683; 1,329] 0,946 [0,646; 1,385] -0,006 [-0,048; 0,036]	0,7696
	Kontusion	12 (1,67)	5 (1,40)	1,195 [0,424; 3,366] 1,198 [0,419; 3,428] 0,003 [-0,013; 0,018]	1
	Sturz	27 (3,77)	13 (3,64)	1,034 [0,540; 1,980] 1,035 [0,528; 2,032] 0,001 [-0,023; 0,025]	1

Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Responder-Analyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-74 aufgeführt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term nach MedDRA; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class nach MedDRA

Bei der Betrachtung der häufigen jeglichen UE nach SOC und PT kann in der Teilpopulation b) einzig hinsichtlich des PT „Erbrechen“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden: Das RR für diese Nebenwirkung ist im Behandlungsarm 70 % niedriger als im Kontrollarm (RR: 0,299 [95-%-KI: 0,110; 0,812], p = 0,0161). Da die Abfrage des Symptoms „Übelkeit und Erbrechen“ innerhalb des EORTC QLQ-C30 allerdings weder in der TTE- noch in der kontinuierlichen Analyse einen signifikanten Unterschied zwischen den Studienmedikationen ergab, ist nicht von einem Vorteil von Relugolix auszugehen. Gleiches gilt in der Gesamtpopulation der Studie HERO für den PT „Diarrhoe“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“), der innerhalb der Erfassung der Sicherheit häufiger bei Relugolix dokumentiert wurde (RR: 1,775 [95-%-KI: 1,138; 2,769], p = 0,0088), aber innerhalb des EORTC QLQ-C30 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen aufwies. Einzig aufgrund eines erhöhten Risikos für das Auftreten einer Hypotonie bei Relugolix (RR: 13,462 [95-%-KI: 0,803; 225,816], p = 0,0066) ergibt sich ein

Nachteil für Relugolix in der Gesamtpopulation bei der Betrachtung der häufigen UE nach SOC und PT. Da es sich bei der Hypotonie allerdings um eine leichte, therapiebare Nebenwirkung handelt, die bei Relugolix mit 1,81 % zudem sehr selten auftritt, kann von einem vergleichbaren Sicherheitsprofil hinsichtlich der Gesamtrate jeglicher UE ausgegangen werden.

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Responder-Analyse für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Sicherheit „Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population)

Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
Teilpopulation b)				
Relugolix	427	64 (15,0)	0,912 [0,625; 1,331] 0,897 [0,572; 1,405] -0,014 [-0,075; 0,046]	0,6438
Leuprorelin	213	35 (16,4)		
Gesamtpopulation				
Relugolix	717	136 (19,0)	0,967 [0,747; 1,253] 0,960 [0,696; 1,323] -0,006 [-0,057; 0,044]	0,8055
Leuprorelin	357	70 (19,6)		

Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Responder-Analyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-74 aufgeführt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio

Hinsichtlich des Sicherheits-Endpunkts „Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)“ zeigt sich weder in der Gesamtpopulation noch in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation b) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Responder-Analyse für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Sicherheit „Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population)

SOC	PT	Relugolix n (%)	Leuprorelin n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213					
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Jeglicher	10 (2,34)	3 (1,41)	1,663 [0,462; 5,978] 1,679 [0,457; 6,165] 0,009 [-0,012; 0,031]	0,5597
Gefäßerkrankungen	Jeglicher	10 (2,34)	4 (1,88)	1,247 [0,396; 3,930] 1,253 [0,388; 4,043] 0,005 [-0,019; 0,028]	1

SOC	PT	Relugolix n (%)	Leuprorelin n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstö-rungen	Jeglicher	10 (2,34)	4 (1,88)	1,247 [0,396; 3,930] 1,253 [0,388; 4,043] 0,005 [-0,019; 0,028]	1
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357					
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Jeglicher	20 (2,79)	9 (2,52)	1,106 [0,509; 2,405] 1,110 [0,500; 2,462] 0,003 [-0,018; 0,023]	1
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Jeglicher	12 (1,67)	8 (2,24)	0,747 [0,308; 1,811] 0,743 [0,301; 1,833] -0,006 [-0,024; 0,012]	0,6323
Erkrankungen des Nervensystems	Jeglicher	13 (1,81)	9 (2,52)	0,719 [0,31; 1,667] 0,714 [0,302; 1,687] -0,007 [-0,026; 0,012]	0,4942
Gefäßerkrankungen	Jeglicher	21 (2,93)	5 (1,4)	2,091 [0,795; 5,500] 2,124 [0,794; 5,681] 0,015 [-0,002; 0,033]	0,1438
	Hypertonie	15 (2,09)	2 (0,56)	3,734 [0,859; 16,240] 3,793 [0,863; 16,677] 0,015 [0,002; 0,028]	0,0694
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Jeglicher	13 (1,81)	6 (1,68)	1,079 [0,413; 2,815] 1,08 [0,407; 2,866] 0,001 [-0,015; 0,018]	1
Herzerkrankungen	Jeglicher	19 (2,65)	14 (3,92)	0,676 [0,343; 1,332] 0,667 [0,330; 1,346] -0,013 [-0,036; 0,011]	0,2639
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	22 (3,07)	6 (1,68)	1,826 [0,747; 4,462] 1,852 [0,744; 4,609] 0,014 [-0,004; 0,032]	0,2242
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkran-kungen	Jeglicher	14 (1,95)	7 (1,96)	0,996 [0,406; 2,445] 0,996 [0,398; 2,489] 0 [-0,018; 0,018]	1
Stoffwechsel- und Ernährungsstö-rungen	Jeglicher	17 (2,37)	11 (3,08)	0,769 [0,364; 1,625] 0,764 [0,354; 1,649] -0,007 [-0,028; 0,014]	0,5431
Untersuchungen	Jeglicher	16 (2,23)	9 (2,52)	0,885 [0,395; 1,983] 0,883 [0,386; 2,017] -0,003 [-0,022; 0,017]	0,8305
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term nach MedDRA; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class nach MedDRA					

Bei der näheren Betrachtung der häufigen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT konnten keine schweren UE nachgewiesen werden, für die ein signifikanter Unterschied zwischen Relugolix und Leuprorelin besteht. Somit ist von einem vergleichbaren Sicherheitsprofil hinsichtlich der schweren UE in beiden Behandlungsarmen auszugehen.

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Responder-Analyse für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Sicherheit „Gesamtrate der SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population)

Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
Gesamtrate der SUE				
Teilpopulation b)				
Relugolix	427	40 (9,4)	0,739 [0,467; 1,170] 0,712 [0,424; 1,196] -0,033[-0,086; 0,019]	0,2180
Leuprorelin	213	27 (12,7)		
Gesamtpopulation				
Relugolix	717	89 (12,4)	0,869 [0,631; 1,197] 0,850 [0,587; 1,231] -0,019 [-0,062; 0,025]	0,3883
Leuprorelin	357	51 (14,3)		
Gesamtrate der SUE exklusive MACE-Ereignisse der präspezifizierten Hauptanalyse				
Teilpopulation b)				
Relugolix	427	38 (8,9)	0,948 [0,566; 1,588] 0,943 [0,534; 1,664] -0,005 [-0,052; 0,043]	0,8841
Leuprorelin	213	20 (9,4)		
Gesamtpopulation				
Relugolix	717	78 (10,9)	0,971 [0,678; 1,391] 0,967 [0,646; 1,449] -0,003 [-0,043; 0,037]	0,9176
Leuprorelin	357	40 (11,2)		
Gesamtrate der SUE exklusive MACE-Ereignisse der Sensitivitätsanalyse				
Teilpopulation b)				
Relugolix	427	38 (8,9)	0,862 [0,523; 1,419] 0,848 [0,488; 1,474] -0,014 [-0,063; 0,035]	0,5669
Leuprorelin	213	22 (10,3)		
Gesamtpopulation				
Relugolix	717	79 (11,0)	0,894 [0,632; 1,264] 0,881 [0,595; 1,305] -0,013 [-0,054; 0,028]	0,5424
Leuprorelin	357	44 (12,3)		

Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Responder-Analyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-74 aufgeführt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio

Hinsichtlich des Sicherheits-Endpunkts „Gesamtrate der SUE“ zeigt sich weder in der Gesamtpopulation noch in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation b) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Gesamtrate an SUE bei einer Behandlung mit Relugolix ist auch dann mit der Rate bei Leuprorelin als Medikation vergleichbar, wenn nur SUE berücksichtigt werden, die nicht bereits bei der Haupt- bzw. Sensitivitätsanalyse des kombinierten Endpunkts MACE auftraten.

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Responder-Analyse für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Sicherheit „Häufige SUE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population)

SOC	PT	Relugolix n (%)	Leuprorelin n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
Teilpopulation b)					
Es liegen keine häufigen SUE nach SOC und PT in dieser Population vor.					
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357					
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Jeglicher	15 (2,09)	7 (1,96)	1,067 [0,439; 2,593] 1,068 [0,432; 2,644] 0,001 [-0,016; 0,019]	1
Erkrankungen des Nervensystems	Jeglicher	7 (0,98)	12 (3,36)	0,290 [0,115; 0,731] 0,283 [0,111; 0,726] -0,024 [-0,044; -0,004]	0,0114
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Jeglicher	17 (2,37)	7 (1,96)	1,209 [0,506; 2,889] 1,214 [0,499; 2,955] 0,004 [-0,014; 0,022]	0,8274
Herzerkrankungen	Jeglicher	18 (2,51)	14 (3,92)	0,640 [0,322; 1,272] 0,631 [0,310; 1,284] -0,014 [-0,037; 0,009]	0,2521
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	19 (2,65)	6 (1,68)	1,577 [0,635; 3,913] 1,592 [0,630; 4,023] 0,010 [-0,008; 0,027]	0,3942
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Jeglicher	10 (1,39)	1 (0,28)	4,979 [0,640; 38,743] 5,035 [0,642; 39,490] 0,011 [0,001; 0,021]	0,1123
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term nach MedDRA; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class nach MedDRA					

Während bei der Teilpopulation b) keine häufigen SUE nach SOC und PT vorliegen, konnten für die Gesamtpopulation der Studie HERO insgesamt 6 häufige SOC identifiziert werden. Von diesen 6 SOC zeigte sich nur bei den „Erkrankungen des Nervensystems“ ein signifikanter Unterschied zwischen Relugolix und Leuprorelin (p = 0,0114): Patienten des Behandlungsarms haben ein ca. 70 % geringes Risiko für das Auftreten dieses SUE als Patienten des Kontrollarms (RR: 0,290 [95-%-KI: 0,115; 0,731]). Somit ergibt sich bei den SUE bezüglich der Erkrankungen des Nervensystems ein Vorteil für Relugolix bei allen Patienten mit einem fHSPC.

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Responder-Analyse für den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Sicherheit „Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population)

Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
Teilpopulation b)				
Relugolix	427	12 (2,81)	5,986 [0,784; 45,731] 6,130 [0,792; 47,461] 0,023 [0,005; 0,042]	0,0703
Leuprorelin	213	1 (0,47)		
Gesamtpopulation				
Relugolix	717	26 (3,63)	12,946 [1,764; 95,013] 13,395 [1,810; 99,115] 0,033 [0,019; 0,048]	0,0003
Leuprorelin	357	1 (0,28)		
Details zur Operationalisierung des Endpunkts, der Responder-Analyse und der Berechnung der Effektschätzer sind in Tabelle 4-74 aufgeführt. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio				

Hinsichtlich des Absetzens der Studienmedikation aufgrund von UE zeigt sich bei der Teilpopulation b) kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtpopulation setzen mit 3,63 % signifikant mehr mit Relugolix behandelte Patienten die Studienmedikation ab als bei Leuprorelin mit 0,28 % (RR: 12,946 [95-%-KI: 1,764; 95,013], p = 0,0003). Allerdings ist daraus ein Nachteil von Relugolix gegenüber Leuprorelin nicht ableitbar, da Leuprorelin während der Studie aufgrund des 3-Monatsdepots insgesamt nur viermal appliziert wird. Die Studienmedikation als Reaktion auf plötzlich auftretende UE abzubrechen ist bei Leuprorelin somit nicht gegeben. Die mit Relugolix behandelten Patienten konnten aufgrund der täglichen Einnahme die Studienmedikation viel einfacher und schneller absetzen. Somit ist ein Vergleich hinsichtlich dieses Endpunkts nicht aussagekräftig.

Tabelle 4-83: Deskriptive Darstellung der UE, die zur Absetzung der Studienmedikation führten nach SOC und PT (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population)

SOC	PT	Relugolix n (%)	Leuprorelin n (%)
Teilpopulation b) – Relugolix N = 427 und Leuprorelin N = 213			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Jeglicher	1 (0,23)	0 (0)
	Ermüdung	1 (0,23)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Jeglicher	2 (0,47)	0 (0)
	Aspirationspneumonie	1 (0,23)	0 (0)
	Dyspnoe	1 (0,23)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Jeglicher	1 (0,23)	0 (0)
	Chronische Nierenerkrankung	1 (0,23)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Jeglicher	1 (0,23)	0 (0)
	Anämie	1 (0,23)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Jeglicher	2 (0,47)	1 (0,47)
	Abdominalschmerz	1 (0,23)	0 (0)
	Dysphagie	0 (0)	1 (0,47)
	Obstipation	1 (0,23)	0 (0)
	Schmerzen Oberbauch	1 (0,23)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	Jeglicher	2 (0,47)	1 (0,47)
	Geschmacksstörung	1 (0,23)	0 (0)
	Intrakranielle Blutung	0 (0)	1 (0,47)
	Kognitive Störung	1 (0,23)	0 (0)
	Parosmie	1 (0,23)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	Jeglicher	1 (0,23)	0 (0)
	Hitzewallung	1 (0,23)	0 (0)
	Hypertonie	1 (0,23)	0 (0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Jeglicher	1 (0,23)	0 (0)
	Adenokarzinom des Kolons	1 (0,23)	0 (0)
Herzerkrankungen	Jeglicher	3 (0,7)	0 (0)
	Atrioventrikulärer Block zweiten Grades	2 (0,47)	0 (0)
	Stauungsinsuffizienz	1 (0,23)	0 (0)
	Vorhofflimmern	1 (0,23)	0 (0)

SOC	PT	Relugolix n (%)	Leuprorelin n (%)
Psychiatrische Erkrankungen	Jeglicher	3 (0,7)	0 (0)
	Delirium	1 (0,23)	0 (0)
	Schlaflosigkeit	1 (0,23)	0 (0)
	Verlust der Libido	1 (0,23)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Jeglicher	1 (0,23)	0 (0)
	Muskuläre Schwäche	1 (0,23)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Jeglicher	1 (0,23)	0 (0)
	Hypokaliämie	1 (0,23)	0 (0)
	Hyponatriämie	1 (0,23)	0 (0)
Untersuchungen	Jeglicher	3 (0,7)	0 (0)
	Elektrokardiogramm QT verlängert	1 (0,23)	0 (0)
	Gewicht erhöht	1 (0,23)	0 (0)
	Gewicht erniedrigt	1 (0,23)	0 (0)
Gesamtpopulation – Relugolix N = 717 und Leuprorelin N = 357			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Jeglicher	1 (0,14)	0 (0)
	Ermüdung	1 (0,14)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Jeglicher	2 (0,28)	0 (0)
	Aspirationspneumonie	1 (0,14)	0 (0)
	Dyspnoe	1 (0,14)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Jeglicher	3 (0,42)	0 (0)
	Akute Nierenschädigung	1 (0,14)	0 (0)
	Chronische Nierenerkrankung	1 (0,14)	0 (0)
	Harninkontinenz	1 (0,14)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Jeglicher	1 (0,14)	0 (0)
	Anämie	1 (0,14)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Jeglicher	3 (0,42)	1 (0,28)
	Abdominalschmerz	1 (0,14)	0 (0)
	Dysphagie	0 (0)	1 (0,28)
	Magengeschwür mit Blutung	1 (0,14)	0 (0)
	Obstipation	1 (0,14)	0 (0)

SOC	PT	Relugolix n (%)	Leuprorelin n (%)
	Schmerzen Oberbauch	1 (0,14)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	Jeglicher	5 (0,7)	1 (0,28)
	Anosmie	1 (0,14)	0 (0)
	Demenz	1 (0,14)	0 (0)
	Geschmacksstörung	1 (0,14)	0 (0)
	Hämorrhagischer Schlaganfall	1 (0,14)	0 (0)
	Intrakranielle Blutung	0 (0)	1 (0,28)
	Kognitive Störung	1 (0,14)	0 (0)
	Lakunärinfarkt	1 (0,14)	0 (0)
	Parosmie	1 (0,14)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	Jeglicher	1 (0,14)	0 (0)
	Hitzewallung	1 (0,14)	0 (0)
	Hypertonie	1 (0,14)	0 (0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Jeglicher	5 (0,7)	0 (0)
	Adenokarzinom der Lunge Stadium I	1 (0,14)	0 (0)
	Adenokarzinom des Kolons	1 (0,14)	0 (0)
	Kleinzelliges Lungenkarzinom mit Metastasen	1 (0,14)	0 (0)
	Mantelzell-Lymphom Stadium IV	1 (0,14)	0 (0)
	Prostatakarzinom	1 (0,14)	0 (0)
Herzerkrankungen	Jeglicher	4 (0,56)	0 (0)
	Atrioventrikulärer Block zweiten Grades	2 (0,28)	0 (0)
	Herzinsuffizienz	1 (0,14)	0 (0)
	Stauungsinsuffizienz	1 (0,14)	0 (0)
	Vorhofflimmern	1 (0,14)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	1 (0,14)	0 (0)
	Endokarditis	1 (0,14)	0 (0)
	Pneumonie	1 (0,14)	0 (0)
	Septischer Schock	1 (0,14)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	Jeglicher	3 (0,42)	0 (0)

SOC	PT	Relugolix n (%)	Leuprorelin n (%)
	Delirium	1 (0,14)	0 (0)
	Schlaflosigkeit	1 (0,14)	0 (0)
	Verlust der Libido	1 (0,14)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Jeglicher	1 (0,14)	0 (0)
	Muskuläre Schwäche	1 (0,14)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Jeglicher	1 (0,14)	0 (0)
	Hypokaliämie	1 (0,14)	0 (0)
	Hyponatriämie	1 (0,14)	0 (0)
Untersuchungen	Jeglicher	5 (0,7)	0 (0)
	Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (0,14)	0 (0)
	Elektrokardiogramm QT verlängert	1 (0,14)	0 (0)
	Gewicht erhöht	1 (0,14)	0 (0)
	Gewicht erniedrigt	1 (0,14)	0 (0)
	Leberenzym erhöht	1 (0,14)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Jeglicher	1 (0,14)	0 (0)
	Sturz	1 (0,14)	0 (0)
N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA			

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Lediglich eine Studie erfüllt alle Einschlusskriterien, sodass die Beurteilung des Zusatznutzens nur durch die Darstellung der Studie HERO erfolgt. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, sodass eine Übertragbarkeit als gegeben erachtet wird.

4.3.1.3.7 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-84 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**[1]	**Region I**[2]	**Ethnie**[3]	**Abstammung**[4]	**Gleason-Score**[5]	**Testosteron-konzentration**[6]	**PSA-Konzentration**[7]	**Region II**[8]
Gesamtüberleben								
Teilpopulation b)	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtpopulation	○	○	○	○	○	○	○	○
MACE								
Teilpopulation b)	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtpopulation	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)								
Teilpopulation b)	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtpopulation	○	○	○	○	○	○	○	○
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)								
Teilpopulation b)	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtpopulation	○	○	○	○	○	○	○	○
Symptomatik (EORTC QLQ-PR25)								
Teilpopulation b)	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtpopulation	○	○	○	○	○	○	○	○
Anhaltende Kastration								
Teilpopulation b)	●	●	●	●	●	●	●	○
Gesamtpopulation	●	●	●	●	●	●	●	○
Weitere Endpunkte zur Testosteronkonzentration								
Teilpopulation b)	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtpopulation	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-Ansprechrate								

Endpunkt Studie	**Alter**[1]	**Region I**[2]	**Ethnie**[3]	**Abstammung**[4]	**Gleason-Score**[5]	**Testosteron-konzentration**[6]	**PSA-Konzentration**[7]	**Region II**[8]
Teilpopulation b)	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtpopulation	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)								
Teilpopulation b)	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtpopulation	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25)								
Teilpopulation b)	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtpopulation	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit								
Teilpopulation b)	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtpopulation	○	○	○	○	○	○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

[1] [≤ 75 Jahre vs. > 75 Jahre]

[2] [Nord- und Südamerika vs. Europa vs. Asien und restliche Welt]

[3] [Hispanisch oder Latino vs. Nichthispanisch oder Nichtlatino]

[4] [Weiß vs. Schwarz / Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere]

[5] [< 8 vs. ≥ 8]

[6] [< 250 ng/dl vs. ≥ 250 ng/dl]

[7] [< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml]

[8] [Taiwan / Japan / China – 11,25 mg 3-Monatsdepotsuspension vs. Restliche Länder – 22,5 mg 3-Monatsdepotsuspension]

EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQol-5-Dimension Visual Analog Scale; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; PSA: prostataspezifisches Antigen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-85 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-85: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie HERO

Endpunkt Studie	**Alter**[1]	**Region I**[2]	**Ethnie**[3]	**Abstammung**[4]	**Gleason-Score**[5]	**Testosteron-konzentration**[6]	**PSA-Konzentration**[7]	**Region II**[8]
Gesamtüberleben[9]								
Teilpopulation b)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Gesamtpopulation	0,0563	0,2872	NC	0,9644	0,6964	0,8726	0,4544	0,8117
MACE								
Hauptanalyse des kombinierten Endpunkts[9]								
Teilpopulation b)	0,3048	NC	NC	0,4054	0,2703	NC	0,6157	0,8934
Gesamtpopulation	0,5482	0,4316	0,1446	0,493	0,4991	0,5427	0,2478	0,6103
Einzelkomponente – Jegliches Ereignis, das zum Tod führt[9]								
Teilpopulation b)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Gesamtpopulation	0,1854	0,2643	NC	NC	0,5472	0,9462	0,6605	NC
Einzelkomponente – Nichttödlicher Myokardinfarkt[9]								
Teilpopulation b)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Gesamtpopulation	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Einzelkomponente – Nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen[9]								
Teilpopulation b)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Gesamtpopulation	NC	NC	0,4369	NC	NC	NC	NC	NC
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)								
Verschlechterung der EQ-5D VAS um 15 %[9]								
Teilpopulation b)	0,9344	0,6680	0,1709	0,4956	0,1711	0,7822	**0,0397**	0,3762
Gesamtpopulation	0,9853	0,7663	0,6324	0,4243	0,4132	0,8910	0,1121	0,9090
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)								
Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %[9]								

Endpunkt Studie	**Alter**[1]	**Region I**[2]	**Ethnie**[3]	**Abstammung**[4]	**Gleason-Score**[5]	**Testosteron-konzentration**[6]	**PSA-Konzentration**[7]	**Region II**[8]
Skala „Fatigue“								
Teilpopulation b)	0,1950	0,8031	0,5622	0,2460	0,0821	0,6167	0,5093	0,8287
Gesamtpopulation	0,5025	0,5030	0,2535	0,2994	0,0533	0,3924	0,2951	0,6521
Skala „Schmerz“								
Teilpopulation b)	0,1563	0,7854	0,8340	0,4285	0,5609	0,3229	0,3202	0,4539
Gesamtpopulation	0,1346	0,5870	0,6678	0,4964	0,1574	0,2577	0,4245	0,3789
Skala „Übelkeit und Erbrechen“								
Teilpopulation b)	0,5977	0,5854	0,1132	0,9418	0,6539	0,6135	0,1227	0,8888
Gesamtpopulation	0,6812	0,2325	0,1120	0,6561	0,1716	0,2953	0,3452	0,1536
Skala „Atemnot“								
Teilpopulation b)	0,1783	0,81	0,7715	0,7992	0,4884	0,2018	0,3419	0,7931
Gesamtpopulation	0,2271	0,5023	0,3312	0,8855	0,8399	0,3835	0,1869	0,4297
Skala „Appetitlosigkeit“								
Teilpopulation b)	0,3757	0,7031	0,6182	0,2128	0,4792	0,7376	0,3935	0,1438
Gesamtpopulation	0,3726	0,9831	0,6121	0,395	0,1312	0,4213	0,6109	0,4124
Skala „Schlaflosigkeit“								
Teilpopulation b)	0,4618	0,7731	0,9597	0,6858	0,4146	0,6256	0,8737	0,3487
Gesamtpopulation	0,2354	0,2184	0,8623	0,6870	0,5157	0,2608	0,7819	0,4258
Skala „Diarrhoe“								
Teilpopulation b)	0,6945	0,3342	0,2262	0,1951	0,4009	0,9510	0,5522	0,9094
Gesamtpopulation	0,3512	0,4373	0,5704	0,3478	0,3496	0,6264	0,3836	0,8735
Skala „Obstipation“								
Teilpopulation b)	0,0921	0,4937	0,3315	0,2806	0,676	0,3233	0,2487	0,2648

Endpunkt Studie	**Alter**[1]	**Region I**[2]	**Ethnie**[3]	**Abstammung**[4]	**Gleason-Score**[5]	**Testosteron-konzentration**[6]	**PSA-Konzentration**[7]	**Region II**[8]
Gesamtpopulation	**0,0220**	0,1418	0,4982	0,5877	0,7443	0,4160	**0,0216**	0,3739
Symptomatik (EORTC QLQ-PR25)								
Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %[9]								
Skala „Miktionsbeschwerden“								
Teilpopulation b)	0,1760	0,0974	0,4934	0,2611	0,1505	0,7621	**0,0193**	**0,0465**
Gesamtpopulation	0,3291	0,1900	0,2284	0,6849	0,2183	0,8988	0,2326	0,1094
Skala „Darmfunktion“								
Teilpopulation b)	0,6422	0,7644	0,3948	0,8446	0,7647	0,2230	0,1295	0,4643
Gesamtpopulation	0,3817	0,7029	0,1544	0,9158	0,8311	0,2101	0,0758	0,8548
Skala „Nebenwirkungen der Hormontherapie“								
Teilpopulation b)	0,7393	0,5793	0,8131	0,2756	0,4413	0,4841	0,7706	0,2051
Gesamtpopulation	0,8144	0,4995	0,6421	0,5514	0,5711	0,2524	0,6508	0,2654
Skala „Inkontinenzhilfe“								
Teilpopulation b)	0,1185	0,2091	0,1257	0,5960	0,2546	0,1411	**0,0279**	0,3998
Gesamtpopulation	0,2477	0,0647	0,1835	0,5897	0,6252	0,4364	0,1560	0,8901
Testosteronkonzentration								
Initiale Kastration[9]								
Teilpopulation b)	0,1181	0,1570	0,6056	**0,0169**	**0,0118**	0,1099	0,3642	0,9633
Gesamtpopulation	0,7907	**0,0411**	0,4937	0,2676	**0,0361**	0,9124	0,0584	0,7887
Initiale profunde Kastration[9]								
Teilpopulation b)	0,1686	0,1169	**0,0115**	**0,0321**	0,6068	0,8933	0,2680	0,1386
Gesamtpopulation	0,5108	0,0978	0,0548	0,0772	0,4513	**0,0177**	0,2803	0,2804
Anhaltende Kastration[9]								

Endpunkt Studie	**Alter**[1]	**Region I**[2]	**Ethnie**[3]	**Abstammung**[4]	**Gleason-Score**[5]	**Testosteron-konzentration**[6]	**PSA-Konzentration**[7]	**Region II**[8]
Teilpopulation b)	0,0702	0,9658	0,1376	0,6719	0,6501	NC	0,2963	0,9894
Gesamtpopulation	0,2195	0,7247	0,3804	0,7309	0,4287	0,2849	0,1609	0,7941
Anhaltende profunde Kastration[9]								
Teilpopulation b)	0,2707	0,8855	0,4608	0,4835	0,7295	0,1516	0,2086	0,5076
Gesamtpopulation	0,4864	0,7320	0,7883	0,3344	0,5399	0,5044	0,0815	0,2111
Wiederanstieg der Testosteronkonzentration[10]								
Teilpopulation b)	0,7267	0,0710	0,9266	0,0666	0,9704	0,7903	0,8041	**0,0313**
Gesamtpopulation	0,8188	0,1207	0,7794	0,1912	0,4727	0,8754	0,5062	**0,0358**
PSA-Ansprechrate[10]								
Teilpopulation b)	0,1717	0,0875	0,5986	0,2904	0,2527	0,3918	0,5058	0,2284
Gesamtpopulation	0,1561	0,0653	0,2456	0,1786	0,3168	0,1192	0,0523	0,2419
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)								
Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %[9]								
Skala „Globaler Gesundheitszustand“								
Teilpopulation b)	0,8869	0,8195	0,8264	0,1475	0,6337	0,8106	0,3670	0,5639
Gesamtpopulation	0,3212	0,8438	0,601	0,4043	0,8217	0,5196	0,4023	0,2762
Skala „Körperliche Funktion“								
Teilpopulation b)	0,7429	0,9126	0,4274	0,9603	0,7193	0,6155	0,0626	0,8092
Gesamtpopulation	0,2708	0,4854	0,3431	0,384	0,7043	0,5321	**0,0219**	0,2899
Skala „Rollenfunktion“								
Teilpopulation b)	0,5877	0,5619	**0,0070**	0,7998	0,9076	0,4688	0,3208	0,2849
Gesamtpopulation	0,4986	0,9636	**0,0237**	0,9020	0,3040	0,2773	0,1072	0,8365
Skala „Kognitive Funktion“								

Endpunkt Studie	**Alter**[1]	**Region I**[2]	**Ethnie**[3]	**Abstammung**[4]	**Gleason-Score**[5]	**Testosteron-konzentration**[6]	**PSA-Konzentration**[7]	**Region II**[8]
Teilpopulation b)	0,6415	0,2949	0,1587	0,3573	0,2912	0,7156	0,3268	0,4732
Gesamtpopulation	0,3199	0,7764	0,0852	0,7667	0,906	0,8832	0,3908	0,7810
Skala „Emotionale Funktion“								
Teilpopulation b)	0,9655	0,993	0,2153	0,6463	0,5192	0,6148	**0,0364**	0,9904
Gesamtpopulation	0,1807	0,8526	0,0637	0,9354	0,6770	0,8653	0,4317	0,8514
Skala „Soziale Funktion“								
Teilpopulation b)	0,9260	0,4649	**0,0072**	0,4125	0,3717	0,3349	0,5766	0,8252
Gesamtpopulation	0,1139	0,5326	**0,0019**	0,3641	0,4975	0,6575	0,2050	0,9116
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25)								
Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %[9]								
Skala „Sexualfunktion“								
Teilpopulation b)	0,3874	0,3355	**0,0002**	0,114	0,8978	0,2888	0,6622	NC
Gesamtpopulation	0,5484	0,9304	0,3716	0,6512	0,8075	0,0775	0,3359	0,0841
Skala „Sexuelle Aktivität“								
Teilpopulation b)	0,1372	0,6502	0,5555	0,9478	0,5739	0,7978	0,6610	0,5797
Gesamtpopulation	0,2406	0,6819	0,5213	0,8898	0,3353	0,4992	0,5540	0,5109
Sicherheit								
Gesamtrate jeglicher UE[10]								
Teilpopulation b)	0,5322	0,1559	**0,0025**	0,4444	**0,0493**	0,8934	0,3981	0,9032
Gesamtpopulation	0,2181	0,2579	**0,0007**	0,5717	**0,0412**	0,9149	0,2107	0,9315
Häufige jegliche UE nach SOC und PT[10]								
Teilpopulation b)								
Erkrankungen des	0,7003	NC	0,6117	0,6318	NC	0,4840	0,5883	0,5382

Endpunkt Studie	**Alter**[1]	**Region I**[2]	**Ethnie**[3]	**Abstammung**[4]	**Gleason-Score**[5]	**Testosteron-konzentration**[6]	**PSA-Konzentration**[7]	**Region II**[8]
Gastrointestinal-trakts – Erbrechen								
Gesamtpopulation								
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts – Diarrhoe	0,7681	0,6245	0,5841	0,981	0,5788	0,7381	0,9559	0,2870
Gefäßerkrankun-gen – Hypotonie	NC	NC	NC	NC	0,4618	0,2124	NC	0,3593
Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)[10]								
Teilpopulation b)	0,9194	0,6758	**0,0319**	0,4707	0,7405	0,8782	0,1187	0,5798
Gesamtpopulation	0,9048	0,6279	**0,0332**	0,2256	0,6251	0,7506	0,5755	0,5980
Gesamtrate der SUE[10]								
Teilpopulation b)	0,1991	0,8802	0,2538	0,9861	0,1165	0,8753	0,0742	0,8047
Gesamtpopulation	0,3689	0,7893	0,2166	0,8488	0,5039	0,8870	0,6276	0,6271
Gesamtrate der SUE exklusive MACE-Ereignisse der präspezifizierten-Hauptanalyse[10]								
Teilpopulation b)	0,1795	0,9669	0,3578	0,9877	0,2226	0,5638	0,2305	0,6782
Gesamtpopulation	0,5237	0,8553	0,602	0,9653	0,7483	0,9481	0,6740	0,7381
Häufige SUE nach SOC und PT[10]								
Gesamtpopulation								
Erkrankungen des Nervensystems	0,6888	NC	0,7768	0,9083	0,0926	0,6306	0,2043	0,9044
Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE[10]								
Teilpopulation b)	0,7071	NC	0,8100	NC	0,1643	0,5687	0,1540	NC
Gesamtpopulation	0,8701	0,8248	0,9188	0,3019	0,4554	0,5857	0,4840	0,1745

Endpunkt Studie	**Alter[1]**	**Region I[2]**	**Ethnie[3]**	**Abstammung[4]**	**Gleason-Score[5]**	**Testosteron-konzentration[6]**	**PSA-Konzentration[7]**	**Region II[8]**

[1] [≤ 75 Jahre vs. > 75 Jahre]

[2] [Nord- und Südamerika vs. Europa vs. Asien und restliche Welt]

[3] [Hispanisch oder Latino vs. Nichthispanisch oder Nichtlatino]

[4] [Weiß vs. Schwarz / Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere]

[5] [< 8 vs. ≥ 8]

[6] [< 250 ng/dl vs. ≥ 250 ng/dl]

[7] [< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml]

[8] [Taiwan / Japan / China – 11,25 mg 3-Monatsdepotsuspension vs. Restliche Länder – 22,5 mg 3-Monatsdepotsuspension]

[9] Der Interaktionsterm p-Wert basiert auf dem Subgruppen-je-Behandlung-Interaktionsterm des Cox-Proportional-Hazard-Models zur Berechnung des Hazard Ratios (inkl. 95-%-Konfidenzintervall).

[10] Der Interaktionsterm p-Wert basiert auf dem Subgruppen-je-Behandlung-Interaktionsterm des logistischen Regressionsmodells zur Berechnung des Odds Ratio (inkl. 95-%-Konfidenzintervall).

EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQol-5-Dimension Visual Analog Scale; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; NC: nicht berechnet (Berechnung aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen nicht möglich); PSA: prostataspezifisches Antigen; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Wie Tabelle 4-85 zu entnehmen ist, liegen in der Teilpopulation b) 16 und in der Gesamtpopulation 12 Interaktionsterme < 0,05 in den verschiedenen Subgruppen vor. Für diese werden im Folgenden die detaillierten Ergebnisse dargestellt, wobei die Kategorien patientenrelevanter Endpunkt (Tabelle 4-86), Sicherheitsendpunkt (Tabelle 4-87) und supportiver Endpunkt (Tabelle 4-88 und Tabelle 4-89) separat dargestellt werden. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktionsterm ≥ 0,05 sind in dem separaten Anhang G aufgeführt.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass weder in der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation b) noch in der Gesamtpopulation Subgruppeneffekte vorliegen. 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. So sind bei der Subgruppe Ethnie mit 6 Interaktionstermen < 0,05 in der Teilpopulation b) und 4 in der Gesamtpopulation die größten Subgruppeneffekte vorhanden. Allerdings umfasst die Subgruppe „Hispanisch oder Latino“ mit 59 Patienten in der Teilpopulation b) und 101 Patienten in der Gesamtpopulation nur eine kleine Patientengruppe, sodass die Unterschiede in den Subgruppen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Gruppengröße zurückzuführen sind.

Tabelle 4-86: Darstellung der Subgruppenergebnisse mit Interaktionstermen < 0,05 in patientenrelevanten Endpunkten der TTE-Analysen

Subgruppenmerkmal	Studienarm	N	n (%)	HR [95-%-KI][1]	p-Wert[2]
Teilpopulation b)					
Subgruppe: *Ethnie*					
Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“, Skala: Rollenfunktion, Interaktionsterm[3]: p = 0,0070					
Nichthispanisch oder Nichtlatino	Relugolix	381	169 (44,4)	1,0236 [0,787; 1,331]	0,8619
	Leuprorelin	188	83 (44,1)		
Hispanisch oder Latino	Relugolix	37	24 (64,9)	4,0558 [1,546; 10,638]	0,0044
	Leuprorelin	22	5 (22,7)		
Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“, Skala: Soziale Funktion, Interaktionsterm: p = 0,0072					
Nichthispanisch oder Nichtlatino	Relugolix	381	160 (42,0)	0,8192 [0,631; 1,063]	0,1337
	Leuprorelin	188	88 (46,8)		
Hispanisch oder Latino	Relugolix	37	23 (62,2)	2,9605 [1,204; 7,278]	0,0180
	Leuprorelin	22	6 (27,3)		
Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“, Skala: Sexualfunktion, Interaktionsterm[3]: p = 0,0002					
Nichthispanisch oder Nichtlatino	Relugolix	381	42 (11,0)	1,4948 [0,883; 2,530]	0,1345
	Leuprorelin	188	21 (11,2)		
Hispanisch oder Latino	Relugolix	37	7 (18,9)	0,1323 [0,041; 0,427]	0,0007
	Leuprorelin	22	5 (22,7)		
S*ubgruppe: PSA-Konzentration*					
Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) „Verschlechterung der EQ-5D VAS um 15 %“, Interaktionsterm[3]: p = 0,0397					
< 20 ng/ml	Relugolix	320	84 (26,3)	1,0442 [0,723; 1,508]	0,8176
	Leuprorelin	169	43 (25,4)		
≥ 20 ng/ml	Relugolix	107	23 (21,5)	0,4869 [0,260; 0,912]	0,0246
	Leuprorelin	44	17 (38,6)		
Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“, Skala: Emotionale Funktion, Interaktionsterm[3]: p = 0,0364					
< 20 ng/ml	Relugolix	320	90 (28,1)	1,0855 [0,758; 1,554]	0,6540
	Leuprorelin	169	45 (26,6)		
≥ 20 ng/ml	Relugolix	107	23 (21,5)	0,4934 [0,259; 0,939]	0,0313
	Leuprorelin	44	16 (36,4)		
Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“, Skala: Miktionsbeschwerden, Interaktionsterm[3]: p = 0,0193					
< 20 ng/ml	Relugolix	320	113 (35,3)	1,6053 [1,119; 2,303]	0,0101

Subgruppenmerkmal	Studienarm	N	n (%)	HR [95-%-KI][1]	p-Wert[2]
	Leuprorelin	169	40 (23,7)		
≥ 20 ng/ml	Relugolix	107	30 (28,0)	0,6912 [0,377; 1,269]	0,2333
	Leuprorelin	44	16 (36,4)		
Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“, Skala: Inkontinenzhilfe, Interaktionsterm[3]: p = 0,0279					
< 20 ng/ml	Relugolix	320	27 (8,4)	0,8535 [0,460; 1,585]	0,6159
	Leuprorelin	169	16 (9,5)		
≥ 20 ng/ml	Relugolix	107	3 (2,8)	0,1311 [0,028; 0,618]	0,0102
	Leuprorelin	44	8 (18,2)		
Subgruppe: *Region II*					
Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“, Skala: Miktionsbeschwerden, Interaktionsterm[3]: p = 0,0465					
Taiwan / Japan / China – 11,25 mg 3-Monatsdepotsuspension	Relugolix	70	27 (38,6)	3,1739 [1,223; 8,240]	0,0177
	Leuprorelin	36	5 (13,9)		
Restliche Länder – 22,5 mg 3-Monatsdepotsuspension	Relugolix	357	116 (32,5)	1,1386 [0,819; 1,583]	0,4402
	Leuprorelin	177	51 (28,8)		
Gesamtpopulation					
Subgruppe: *Alter*					
Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“, Skala: Obstipation, Interaktionsterm[3]: p = 0,0220					
≤ 75 Jahre	Relugolix	509	171 (33,6)	1,2300 [0,935; 1,618]	0,1388
	Leuprorelin	254	73 (28,7)		
> 75 Jahre	Relugolix	208	73 (35,1)	0,7127 [0,488; 1,041]	0,0794
	Leuprorelin	103	43 (41,7)		
Subgruppe: *PSA-Konzentration*					
Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“, Skala: Körperliche Funktion, Interaktionsterm[3]: p = 0,0219					
< 20 ng/ml	Relugolix	428	106 (24,8)	1,2255 [0,862; 1,742]	0,2570
	Leuprorelin	213	44 (20,7)		
≥ 20 ng/ml	Relugolix	289	71 (24,6)	0,6739 [0,465; 0,977]	0,0374
	Leuprorelin	144	46 (31,9)		
Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“, Skala: Obstipation, Interaktionsterm[3]: p = 0,0216					
< 20 ng/ml	Relugolix	428	156 (36,4)	1,2839 [0,960; 1,718]	0,0924
	Leuprorelin	213	64 (30,0)		
≥ 20 ng/ml	Relugolix	289	88 (30,4)	0,7571 [0,537; 1,068]	0,1129
	Leuprorelin	144	52 (36,1)		

Subgruppenmerkmal	Studienarm	N	n (%)	HR [95-%-KI][1]	p-Wert[2]
Subgruppe: *Ethnie*					
Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“, Skala: „Rollenfunktion“, Interaktionsterm[3]: p = 0,0237					
Nichthispanisch oder Nichtlatino	Relugolix	640	303 (47,3)	0,9499 [0,782; 1,153]	0,6034
	Leuprorelin	312	154 (49,4)		
Hispanisch oder Latino	Relugolix	64	39 (60,9)	2,0292 [1,083; 3,803]	0,0272
	Leuprorelin	37	13 (35,1)		
Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“, Skala: Soziale Funktion, Interaktionsterm[3]: p = 0,0019					
Nichthispanisch oder Nichtlatino	Relugolix	640	286 (44,7)	0,8587 [0,705; 1,046]	0,1311
	Leuprorelin	312	150 (48,1)		
Hispanisch oder Latino	Relugolix	64	38 (59,4)	2,7017 [1,346; 5,423]	0,0052
	Leuprorelin	37	10 (27,0)		

[1] Das HR (inkl. 95-%-KI) wurde anhand des Cox-Proportional-Hazard-Models mit deer Behandlungsgruppe, der Subgruppe und der Subgruppe-je-Behandlung-Interaktion als Kovariate berechnet.

[2] Der p-Wert wurde mittels des Wald-Tests berechnet.

[3] Der Interaktionsterm p-Wert basiert auf dem Subgruppen-je-Behandlung-Interaktionsterm des Cox-Proportional-Hazard-Models zur Berechnung des HR (inkl. 95-%-KI).

EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQol-5-Dimension Visual Analog Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis

Die detaillierte Betrachtung der Subgruppen für die nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte bestätigt die in Abschnitt 4.3.1.3 getroffenen Aussagen.

Die in den Subgruppen „Ethnie“ und „Region II“ beobachtenden signifikanten Interaktionsterme innerhalb der Teilpopulation b) sind höchstwahrscheinlich auf die Größe der resultierenden Subgruppen zurückzuführen. Für die Subgruppe „PSA-Konzentration“ zeigen sich inkongruente Effekte, in 3 der 4 betrachteten Skalen weist Relugolix einen Vorteil bei Patienten mit einem PSA-Wert ≥ 20 ng/ml zu Baseline auf. So liegen nur für vereinzelte Skalen des EORTC QLQ-C30 divergente Subgruppenergebnisse vor, ein systematischer Effekt und somit eine relevante Subgruppenmodifikation ist daher nicht erkennbar. Zudem liegt keine medizinische Rationale vor, warum Relugolix z. B. in Abhängigkeit der Ethnie unterschiedliche Effekte aufweisen sollte.

Die detaillierte Betrachtung der Subgruppen mit signifikantem Interaktionsterm der Gesamtpopulation führt zu einer vergleichbaren Aussage. Auch hier liegen nur für vereinzelte Skalen der Fragbögen in einzelnen Subgruppen unterschiedliche Effekte vor, ein systematischer Effekt und somit eine relevante Subgruppenmodifikation ist daher nicht erkennbar.

Insgesamt zeigt die Analyse der Subgruppen der patientenrelevanten Endpunkte nur wenige signifikante Interaktionsterme, die bei detaillierter Betrachtung jedoch Ergebnisse von

Zufallsbeobachtungen und der Größe der resultierenden Subgruppen zu sein scheinen. Ein systematischer Effekt und somit eine relevante Subgruppenmodifikation ist nicht erkennbar und auch aus medizinischer Rationale nicht zu erwarten. Die Wirksamkeit von Relugolix ist daher unabhängig von Subgruppen für alle Patienten im Anwendungsgebiet gegeben.

Tabelle 4-87: Darstellung der Subgruppenergebnisse mit Interaktionstermen < 0,05 in Sicherheitsendpunkten

Subgruppenmerkmal	**Studienarm**	**N**	**n (%)**	**RR [95-%-KI][1] OR [95-%-KI][2] RD [95-%-KI][3]**	**p-Wert[4]**
Teilpopulation b)					
Subgruppe: *Ethnie*					
Endpunkt Sicherheit „Gesamtrate jeglicher UE“, Interaktionsterm[5]: p = 0,0025					
Nichthispanisch oder Nichtlatino	Relugolix	381	350 (91,9)	0,959 [0,920; 1,001] 0,502 [0,226; 1,114] -0,039 [-0,079; 0,001]	0,1114
	Leuprorelin	188	180 (95,7)		
Hispanisch oder Latino	Relugolix	37	37 (100,0)	1,227 [1,000; 1,506] 18,243 [0,932; 357,140] 0,182 [0,021; 0,343]	0,0161
	Leuprorelin	22	18 (81,8)		
Endpunkt Sicherheit „Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)“, Interaktionsterm[5]: p = 0,0319					
Nichthispanisch oder Nichtlatino	Relugolix	381	55 (14,4)	0,798 [0,540; 1,179] 0,764 [0,478; 1,221] -0,036 [-0,102; 0,029]	0,2709
	Leuprorelin	188	34 (18,1)		
Hispanisch oder Latino	Relugolix	37	8 (21,6)	4,757 [0,637; 35,529] 5,793 [0,673; 49,901] 0,171 [0,012; 0,329]	0,1337
	Leuprorelin	22	1 (4,5)		
Subgruppe: *Gleason-Score*					
Endpunkt Sicherheit „Gesamtrate jeglicher UE“, Interaktionsterm[5]: p = 0,0493					
< 8	Relugolix	252	233 (92,5)	0,953 [0,910; 0,997] 0,372 [0,124; 1,115] -0,046 [-0,089; -0,003]	0,0743
	Leuprorelin	136	132 (97,1)		
≥ 8	Relugolix	163	151 (92,6)	1,039 [0,949; 1,137] 1,525 [0,596; 3,905] 0,034 [-0,047; 0,116]	0,4500
	Leuprorelin	74	66 (89,2)		
Gesamtpopulation					
Subgruppe: *Ethnie*					
Endpunkt Sicherheit „Gesamtrate jeglicher UE“, Interaktionsterm[5]: p = 0,0007					
Nichthispanisch oder Nichtlatino	Relugolix	640	587 (91,7)	0,980 [0,944; 1,017] 0,759 [0,445; 1,293] -0,019 [-0,053; 0,016]	0,3641
	Leuprorelin	312	292 (93,6)		
Hispanisch oder Latino	Relugolix	64	64 (100,0)	1,197 [1,034; 1,385] 26,619 [1,453; 487,577] 0,162 [0,043; 0,281]	0,0018
	Leuprorelin	37	31 (83,8)		

Subgruppenmerkmal	Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI][1] OR [95-%-KI][2] RD [95-%-KI][3]	p-Wert[4]
Endpunkt Sicherheit „Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)“, Interaktionsterm[5]: p = 0,0332					
Nichthispanisch oder Nichtlatino	Relugolix	640	118 (18,4)	0,885 [0,675; 1,160] 0,859 [0,612; 1,205] -0,024 [-0,078; 0,030]	0,3821
	Leuprorelin	312	65 (20,8)		
Hispanisch oder Latino	Relugolix	64	17 (26,6)	2,457 [0,894; 6,754] 2,984 [0,920; 9,679] 0,158 [0,010; 0,305]	0,0764
	Leuprorelin	37	4 (10,8)		
Subgruppe: *Gleason-Score*					
Endpunkt Sicherheit „Gesamtrate jeglicher UE“, Interaktionsterm[5]: p = 0,0412					
< 8	Relugolix	356	327 (91,9)	0,966 [0,923; 1,010] 0,577 [0,267; 1,245] -0,033 [-0,075; 0,009]	0,2137
	Leuprorelin	185	176 (95,1)		
≥ 8	Relugolix	341	317 (93,0)	1,043 [0,981; 1,108] 1,606 [0,846; 3,051] 0,038 [-0,016; 0,093]	0,1695
	Leuprorelin	166	148 (89,2)		

[1] RR (inkl. 95-%-KI) berechnet auf Grundlage eines unstratifizierten Ansatzes unter Annahme einer Normalverteilung. Bei keinen Ergebnissen bzw. 100 % wurde eine Kontinuitätskorrektur durchgeführt.

[2] OR (inkl. 95-%-KI) berechnet auf Grundlage eines logistischen Regressionsmodells mit der Behandlungsgruppe, der Subgruppe und der Subgruppen-je-Behandlung-Interaktion als Kovariaten. Bei keinen Ergebnissen bzw. 100 % wurde eine Kontinuitätskorrektur durchgeführt.

[3] RD (inkl. 95-%-KI) berechnet auf Grundlage eines unstratifizierten Ansatzes unter Annahme einer Normalverteilung.

[4] Der p-Wert basiert auf einem Fisher’s-exact-Test

[5] Der Interaktionsterm p-Wert basiert auf dem Subgruppen-je-Behandlung-Interaktionsterm des logistischen Regressionsmodells zur Berechnung des OR (inkl. 95-%-KI).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis

Die detaillierte Betrachtung der Subgruppen für die nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte bestätigt die in Abschnitt 4.3.1.3.6 getroffenen Aussagen.

Die in der Subgruppe „Ethnie“ beobachtenden signifikanten Interaktionsterme innerhalb der Teilpopulation b) sind höchstwahrscheinlich auf die Größe der resultierenden Subgruppen zurückzuführen. Bei den signifikanten Interaktionstermen der Subgruppe „Gleason-Score“ und allen Subgruppenanalysen zur Sicherheit der Gesamtpopulation handelt es sich höchstwahrscheinlich um Zufallsbeobachtungen, da keine einheitlichen Effekte erkennbar sind.

Insgesamt zeigt die Analyse der Subgruppen zur Endpunktkategorie Sicherheit nur wenige signifikante Interaktionsterme, die bei detaillierter Betrachtung jedoch Ergebnisse von Zufallsbeobachtungen und der Größe der resultierenden Subgruppen zu sein scheinen. Ein systematischer Effekt und somit eine relevante Subgruppenmodifikation ist nicht erkennbar und

auch aus medizinischer Rationale nicht zu erwarten. Die Wirksamkeit von Relugolix ist daher unabhängig von Subgruppen für alle Patienten im Anwendungsgebiet gegeben.

Tabelle 4-88: Darstellung der Subgruppenergebnisse mit Interaktionstermen < 0,05 in supportiven Endpunkten der TTE-Analysen

Subgruppenmerkmal	Studienarm	N	n (%)	HR [95-%-KI][1,2]	p-Wert[3]
Teilpopulation b)					
Subgruppe: *Ethnie*					
Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale profunde Kastration“, Interaktionsterm[4]: p = 0,0115					
Nichthispanisch oder Nichtlatino	Relugolix	381	374 (98,2)	4,1999 [3,471; 5,082]	< 0,0001
	Leuprorelin	188	185 (98,4)		
Hispanisch oder Latino	Relugolix	37	37 (100)	2,0322 [1,195; 3,457]	0,0089
	Leuprorelin	22	22 (100)		
Subgruppe: *Abstammung*					
Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“, Interaktionsterm[4]: p = 0,0169					
Weiß	Relugolix	292	290 (99,3)	12,0375 [9,294; 15,591]	< 0,0001
	Leuprorelin	139	138 (99,3)		
Schwarz / Afroamerikanisch	Relugolix	21	21 (100)	4,5676 [2,217; 9,412]	< 0,0001
	Leuprorelin	12	12 (100)		
Asiatisch	Relugolix	94	94 (100)	16,4734 [11,085; 24,481]	< 0,0001
	Leuprorelin	51	50 (98,0)		
Andere	Relugolix	14	14 (100)	17,5280 [6,889; 44,595]	< 0,0001
	Leuprorelin	7	7 (100)		
Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale profunde Kastration“, Interaktionsterm[4]: p = 0,0321					
Weiß	Relugolix	292	288 (98,6)	3,7080 [2,998; 4,587]	< 0,0001
	Leuprorelin	139	137 (98,6)		
Schwarz / Afroamerikanisch	Relugolix	21	19 (90,5)	1,9084 [0,924; 3,940]	0,0806
	Leuprorelin	12	12 (100)		
Asiatisch	Relugolix	94	93 (98,9)	5,0693 [3,543; 7,254]	< 0,0001
	Leuprorelin	51	50 (98,0)		
Andere	Relugolix	14	14 (100)	8,5409 [3,374; 21,623]	< 0,0001
	Leuprorelin	7	7 (100)		
Subgruppe: *Gleason-Score*					
Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“, Interaktionsterm[4]: p = 0,0118					
< 8	Relugolix	252	251 (99,6)	14,1667 [10,679; 18,794]	< 0,0001
	Leuprorelin	136	134 (98,5)		

Subgruppenmerkmal	Studienarm	N	n (%)	HR [95-%-KI][1,2]	p-Wert[3]
≥ 8	Relugolix	163	162 (99,4)	8,9297 [6,590; 12,099]	< 0,0001
	Leuprorelin	74	74 (100)		
Gesamtpopulation					
Subgruppe: *Region I*					
Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“, Interaktionsterm[4]: p = 0,0411					
Nord- und Südamerika	Relugolix	253	252 (99,6)	10,2949 [8,09; 13,101]	< 0,0001
	Leuprorelin	126	125 (99,2)		
Europa	Relugolix	271	268 (98,9)	7,4541 [5,947; 9,343]	< 0,0001
	Leuprorelin	135	132 (97,8)		
Asien und restliche Welt	Relugolix	193	193 (100)	10,8432 [8,210; 14,321]	< 0,0001
	Leuprorelin	96	93 (96,9)		
Subgruppe: *Gleason-Score*					
Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“, Interaktionsterm[4]: p = 0,0361					
< 8	Relugolix	356	353 (99,2)	10,3779 [8,396; 12,827]	< 0,0001
	Leuprorelin	185	181 (97,8)		
≥ 8	Relugolix	341	340 (99,7)	7,8400 [6,367; 9,654]	< 0,0001
	Leuprorelin	166	163 (98,2)		
Subgruppe: *Testosteronkonzentration*					
Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale profunde Kastration“, Interaktionsterm[4]: p = 0,0177					
< 250 ng/dl	Relugolix	72	72 (100)	6,4161 [4,296; 9,582]	< 0,0001
	Leuprorelin	39	38 (97,4)		
≥ 250 ng/dl	Relugolix	635	620 (97,6)	3,8560 [3,328; 4,468]	< 0,0001
	Leuprorelin	307	299 (97,4)		

[1] Das HR (inkl. 95-%-KI) wurde anhand des Cox-Proportional-Hazard-Models mit der Behandlungsgruppe, der Subgruppe und der Subgruppe-je-Behandlung-Interaktion als Kovariate berechnet.

[2] 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.

[3] Der p-Wert wurde mittels des Wald-Tests berechnet.

[4] Der Interaktionsterm p-Wert basiert auf dem Subgruppen-je-Behandlung-Interaktionsterm des Cox-Proportional-Hazard-Models zur Berechnung des HR (inkl. 95-%-KI).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis

Tabelle 4-89: Darstellung der Subgruppenergebnisse mit Interaktionstermen < 0,05 in supportiven Endpunkten der Responder-Analysen

Subgruppenmerkmal	Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI][1] OR [95-%-KI][2] RD [95-%-KI][3]	p-Wert[4]
Teilpopulation b)					
Subgruppe: *Region II*					
Endpunkt Testosteronkonzentration „Wiederanstieg der Testosteronkonzentration“, Interaktionsterm[5]: p = 0,0313					
Taiwan / Japan / China – 11,25 mg 3-Monats-depotsuspension	Relugolix	70	22 (31,4)	5,657 [1,408; 22,726] 7,792 [1,717; 35,367] 0,259 [0,127; 0,391]	0,0027
	Leuprorelin	36	2 (5,6)		
Restliche Länder – 22,5 mg 3-Monatsdepotsuspension	Relugolix	357	182 (51,0)	45,118 [11,330; 179,661] 91,000 [22,236; 372,420] 0,499 [0,444; 0,553]	< 0,0001
	Leuprorelin	177	2 (1,1)		
Gesamtpopulation					
Subgruppe: *Region II*					
Endpunkt Testosteronkonzentration „Wiederanstieg der Testosteronkonzentration“, Interaktionsterm[5]: p = 0,0358					
Taiwan / Japan / China – 11,25 mg 3-Monats-depotsuspension	Relugolix	104	24 (23,1)	6,115 [1,502; 24,900] 7,650 [1,733; 33,762] 0,193 [0,097; 0,289]	0,0014
	Leuprorelin	53	2 (3,8)		
Restliche Länder – 22,5 mg 3-Monatsdepotsuspension	Relugolix	613	260 (42,4)	42,980 [13,887; 133,019] 73,900 [23,436; 233,025] 0,414 [0,374; 0,455]	< 0,0001
	Leuprorelin	304	3 (1,0)		

[1] RR (inkl. 95-%-KI) berechnet auf Grundlage eines unstratifizierten Ansatzes unter Annahme einer Normalverteilung. Bei keinen Ergebnissen bzw. 100 % wurde eine Kontinuitätskorrektur durchgeführt.

[2] OR (inkl. 95-%-KI) berechnet auf Grundlage eines logistischen Regressionsmodells mit der Behandlungsgruppe, der Subgruppe und der Subgruppen-je-Behandlung-Interaktion als Kovariaten. Bei keinen Ergebnissen bzw. 100 % wurde eine Kontinuitätskorrektur durchgeführt.

[3] RD (inkl. 95-%-KI) berechnet auf Grundlage eines unstratifizierten Ansatzes unter Annahme einer Normalverteilung.

[4] Der p-Wert basiert auf einem Fisher’s-exact-Test

[5] Der Interaktionsterm p-Wert basiert auf dem Subgruppen-je-Behandlung-Interaktionsterm des logistischen Regressionsmodells zur Berechnung des OR (inkl. 95-%-KI).

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio

Die detaillierte Betrachtung der Subgruppen für die supportiven Endpunkte bestätigt die in Abschnitt 4.3.1.3.4 getroffenen Aussagen. Alle untersuchten Subgruppen der supportiven Endpunkte zeigen einen signifikanten Vorteil für Relugolix mit hoher Effektstärke. Einzige Ausnahme bildet die Subgruppe Abstammung „Schwarz / Afroamerikanisch“, die keinen signifikanten Vorteil bei der „Initialen profunden Kastration“ zeigt (p = 0,0806). Allerdings sind aufgrund der geringen Patientenzahl in dieser Subgruppe keine verlässlichen Angaben möglich.

Insgesamt zeigt die Analyse der Subgruppen nur wenige signifikante Interaktionsterme, die bei detaillierter Betrachtung jedoch Ergebnisse von Zufallsbeobachtungen und der Größe der resultierenden Subgruppen zu sein scheinen. Ein systematischer Effekt und somit eine relevante Subgruppenmodifikation ist nicht erkennbar und auch aus medizinischer Rationale nicht zu erwarten. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Relugolix ist daher unabhängig von Subgruppen für alle Patienten im Anwendungsgebiet gegeben.

Kaplan-Meier-Plots der TTE-Subgruppenanalysen mit einem Interaktionsterm < 0,05

Teilpopulation b)

No. of Patients at Risk

Relugolix	320	309	287	281	265	265	263	242	240	239	221	220	160	0
Leuprolide	169	163	153	153	147	146	142	133	132	131	118	118	90	0

Relugolix vs Leuprolide
Hazard Ratio (95% CI): 1.044 (0.723, 1.508)
P-value: 0.8176

Relugolix Median (95% CI): NE (NE, NE)
Leuprolide Median (95% CI): 351.0 (NE, NE)

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe PSA-Konzentration < 20 ng/ml zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) „Verschlechterung der EQ-5D VAS um 15 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe PSA-Konzentration ≥ 20 ng/ml zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) „Verschlechterung der EQ-5D VAS um 15 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe PSA-Konzentration < 20 ng/ml zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Miktionsbeschwerden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe PSA-Konzentration ≥ 20 ng/ml zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Miktionsbeschwerden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Region II Taiwan / Japan / China – 11,25 mg 3-Monatsdepotsuspension zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Miktionsbeschwerden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Region II Restliche Länder – 22,5 mg 3-Monatsdepotsuspension zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Miktionsbeschwerden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe PSA-Konzentration < 20 ng/ml zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Inkontinenzhilfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe PSA-Konzentration ≥ 20 ng/ml zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Inkontinenzhilfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Ethnie Nichthispanisch oder Nichtlatino zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Ethnie Hispanisch oder Latino zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe PSA-Konzentration < 20 ng/ml zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe PSA-Konzentration ≥ 20 ng/ml zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Ethnie Nichthispanisch oder Nichtlatino zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Ethnie Hispanisch oder Latino zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Ethnie Nichthispanisch oder Nichtlatino zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Sexualfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Ethnie Hispanisch oder Latino zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %“ der Skala Sexualfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Abstammung Weiß zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Abstammung Schwarz / Afroamerikanisch zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Abstammung Asiatisch zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Abstammung Andere zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Gleason-Score < 8 zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Gleason-Score ≥ 8 zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Ethnie Nichthispanisch oder Nichtlatino zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale profunde Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Ethnie Hispanisch oder Latino zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale profunde Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Abstammung Weiß zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale profunde Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Abstammung Schwarz / Afroamerikanisch zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale profunde Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Abstammung Asiatisch zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale profunde Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Abstammung Andere zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale profunde Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Gesamtpopulation

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Alter ≤ 75 zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Alter > 75 zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe PSA-Konzentration < 20 ng/ml zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe PSA-Konzentration ≥ 20 ng/ml zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe PSA-Konzentration < 20 ng/ml zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe PSA-Konzentration ≥ 20 ng/ml zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Ethnie Nichthispanisch oder Nichtlatino zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Ethnie Hispanisch oder Latino zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Ethnie Nichthispanisch oder Nichtlatino zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Ethnie Hispanisch oder Latino zum nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %“ der Skala soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Region I Nord- und Südamerika zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Region I Europa zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Region I Asien und restliche Welt zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Gleason-Score < 8 zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Gleason-Score ≥ 8 zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Testosteronkonzentration < 250 ng/dl zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale profunde Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Plot für die Subgruppe Testosteronkonzentration ≥ 250 ng/dl zum supportiven Endpunkt Testosteronkonzentration „Initiale profunde Kastration“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Gesamtpopulation)

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie HERO (NCT03085095)

- Studienberichte: [40, 44]
- Studienprotokoll: [54]
- Studienregistereinträge: [41-43]
- Publikationen: [45, 46]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-91: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)
nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms***

etc.). *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Mithilfe der systematischen Literaturrecherche konnte mit der Studie HERO eine Studie identifiziert werden, auf deren Basis ein Zusatznutzen für die Teilpopulation b) abgeleitet werden kann. Bei der Studie HERO handelt es sich um eine offene, parallel, kontrollierte, randomisierte, multizentrische, internationale, klinische Studie, die gemäß Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, § 5 Abs. 6) der höchsten verfügbaren Evidenzstufe I b zugeordnet werden kann. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt, ist bei der vorliegenden Evidenz von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Die Studie HERO weist trotz des offenen Studiendesigns auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial auf (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Diese Annahme kann ebenfalls auf alle im Dossier dargestellten Endpunkte getroffen werden. Eine Ausnahme bilden die Endpunkte, die auf Fragebögen und somit subjektiven Einschätzungen der Patienten beruhen (Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Symptomatik (EORTC QLQ-C30 bzw. -PR25)), deren Verzerrungspotenzial als hoch einzustufen ist. Die in der Studie HERO erhobenen und im Dossier berichteten Endpunkte sind als valide operationalisiert, etabliert und patientenrelevant anzusehen. Die Studienqualität wird durch die untersuchte Patientenpopulation, die Fallzahl, der Studiendauer, die Intervention, die zVT und die Wahl der Endpunkte als hoch bewertet.

Aufgrund des insgesamt niedrigen Verzerrungspotenzials, der hohen Evidenzstufe und Studienqualität sowie der Validität und Relevanz der Endpunkte ist von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit und somit hohen Aussagekraft der Studie HERO als Nachweis für einen medizinischen Zusatznutzen von Relugolix auszugehen. Insgesamt ergibt sich für die Wahrscheinlichkeit des beanspruchten Zusatznutzens die Kategorie „Hinweis“.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Festlegung des G-BA hinsichtlich des fHSPC resultiert in 5 Teilpopulationen mit jeweils eigener zVT (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.1) [1]. Bei der systematischen Literaturrecherche konnte mit der Studie HERO eine Studie identifiziert werden, die alle geforderten Einschlusskriterien erfüllte. In dieser Studie sind Patienten enthalten, die der Teilpopulation b) oder der Teilpopulation d1) zugeordnet werden können. Da für die Teilpopulation d1) die festgelegte zVT innerhalb der Studie nicht 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 der Teilpopulation b) 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 [1]. 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, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit. Tabelle 4-101 enthält die Zusammenfassung der nutzenbewertungsrelevanten TTE-Analysen und Tabelle 4-102 die Zusammenfassung zur Sicherheit. Die Ergebnisse der supportiven Endpunkte zur Morbidität sind in Tabelle 4-103 dargestellt.

Tabelle 4-101: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Relugolix: TTE-Analysen der nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte zu den Kategorien Mortalität, Mortalität / Morbidität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität der RCT HERO

	Teilpopulation b) Relugolix (N = 427) vs. Leuprorelin (N = 213)		**Gesamtpopulation** Relugolix (N = 717) vs. Leuprorelin (N = 357)	
	HR [95-%-KI]	**p-Wert**	**HR [95-%-KI][1]**	**p-Wert**
Mortalität				
Gesamtüberleben	0,363 [0,081; 1,624]	0,1848	0,692 [0,330; 1,451]	0,3296
Mortalität / Morbidität				
MACE				
Hauptanalyse des kombinierten Endpunkts	0,223 [0,077; 0,641]	**0,0054**	0,539 [0,298; 0,974]	**0,0405**
Sensitivitätsanalyse des kombinierten Endpunkts	0,196 [0,061; 0,625]	**0,0059**	0,434 [0,217; 0,868]	**0,0184**
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]	**0,0496**
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]	**0,0127**	0,217 [0,067; 0,705]	**0,0110**
Morbidität				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)				
Verschlechterung der EQ-5D VAS um 15 %	0,8884 [0,647; 1,220]	0,4648	0,8982 [0,711; 1,135]	0,3689
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %				
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]	**0,0066**
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]	**0,0255**	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
Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) – Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %				
Skala – Miktionsbeschwerden	1,3288 [0,975; 1,811]	0,0718	1,3074 [1,024; 1,669]	**0,0314**
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

	Teilpopulation b) Relugolix (N = 427) vs. Leuprorelin (N = 213)		**Gesamtpopulation** Relugolix (N = 717) vs. Leuprorelin (N = 357)	
	HR [95-%-KI]	**p-Wert**	**HR [95-%-KI][1]**	**p-Wert**
Skala – Inkontinenzhilfe	0,6320 [0,366; 1,091]	0,0997	0,8095 [0,526; 1,247]	0,3378
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 15 %				
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
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25) – Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 15 %				
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 beschrieben. 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 4-102: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Relugolix: Binäre Analysen der nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte zu der Kategorie Sicherheit (Gesamtraten und häufige SUE nach SOC und PT mit signifikanten Effektschätzern) der RCT HERO

	Teilpopulation b) Relugolix (N = 427) vs. Leuprorelin (N = 213)		**Gesamtpopulation** Relugolix (N = 717) vs. Leuprorelin (N = 357)	
	RR [95-%-KI]	**p-Wert**	**RR [95-%-KI]**	**p-Wert**
Sicherheit				
Gesamtraten				
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

	Teilpopulation b) Relugolix (N = 427) vs. Leuprorelin (N = 213)		**Gesamtpopulation** Relugolix (N = 717) vs. Leuprorelin (N = 357)	
	RR [95-%-KI]	**p-Wert**	**RR [95-%-KI]**	**p-Wert**
Gesamtrate der SUE exklusive MACE-Ereignisse der Sensitivitätsanalyse	0,862 [0,523; 1,419]	0,5669	0,894 [0,632; 1,264]	0,5424
Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE	5,986 [0,784; 45,731]	0,0703	12,946 [1,764; 95,013]	**0,0003**
Häufige SUE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer				
SOC: Erkrankungen des Nervensystems; PT: jeglicher	-	-	0,290 [0,115; 0,731]	**0,0114**

Details zur Operationalisierung der Endpunkte, der binären Analysen und der Berechnung der Effektschätzer sind in Abschnitt 4.3.1.3.6.1 beschrieben.

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 4-103: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Relugolix: TTE- und binäre Analysen der supportiven Endpunkte zu der Kategorie Morbidität der RCT HERO

	Teilpopulation b) Relugolix (N = 427) vs. Leuprorelin (N = 213)		**Gesamtpopulation** Relugolix (N = 717) vs. Leuprorelin (N = 357)	
Morbidität – supportive Endpunkte (TTE-Analysen)[1]				
	HR [95-%-KI]	**p-Wert**	**HR [95-%-KI]**	**p-Wert**
Testosteronkonzentration – TTE-Analysen				
Initiale Kastration	12,626 [9,881; 16,133]	**< 0,0001**	11,189 [9,275; 13,499]	**< 0,0001**
Initiale profunde Kastration	4,146 [3,434; 5,004]	**< 0,0001**	4,494 [3,877; 5,209]	**< 0,0001**
Anhaltende Kastration	0,343 [0,177; 0,665]	**0,0016**	0,309 [0,185; 0,517]	**< 0,0001**
Anhaltende profunde Kastration	0,548 [0,397; 0,757]	**0,0003**	0,458 [0,354; 0,593]	**< 0,0001**
Morbidität – supportive Endpunkte (binäre Analysen)				
	RR [95-%-KI]	**p-Wert**	**RR [95-%-KI]**	**p-Wert**
Testosteronkonzentration				
Wiederanstieg der Testosteronkonzentration	18,752 [8,173; 43,023]	**< 0,0001**	16,091 [8,385; 30,878]	**< 0,0001**
PSA-Ansprechrate				
PSA-Ansprechrate	5,329 [3,833; 7,409]	**< 0,0001**	3,513 [2,893; 4,265]	**< 0,0001**

[1] 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.

Details zur Operationalisierung der Endpunkte, der Time-to-Event- und binären-Analysen und der Berechnung der Effektschätzer sind in den Abschnitten 4.3.1.3.4.1 und 4.3.1.3.4.2 beschrieben.

	Teilpopulation b) Relugolix (N = 427) vs. Leuprorelin (N = 213)	**Gesamtpopulation** Relugolix (N = 717) vs. Leuprorelin (N = 357)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PSA: prostataspezifische Antigen RR: Risk Ratio; TTE: Time-To-Event		

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 [3-8]. Aufgrund dessen stellt das vorliegende Dossier den Endpunkt MACE dar, der in der präspezifizierten Operationalisierung die Einzelkomponenten „Jegliches Ereignis, das zum Tod führt“, „Nichttödlicher Myokardinfarkt“ und „Nichttödliche Blutungen des 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 (HR: 0,223 [95-%-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 bezüglich der Morbidität basierend auf dem Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 bzw. -PR25) nachgewiesen werden. Zwar liegen wenige signifikante, teilweise positive und teilweise negative Unterschiede in einzelnen Skalen des EORTC QLQ-C30 und -PR25 vor, diese werden jedoch in anderen Auswertungen nicht bestätigt. So liegt beispielsweise bei Betrachtung der UE des 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 sich des Weiteren an dem signifikant höheren Anteil an Patienten mit einer PSA-Ansprechrate bei der Behandlung mit Relugolix verglichen mit Leuprorelin.

Somit liegt für alle Auswertungen der supportiven Endpunkte „Testosteronkonzentration“ und „PSA-Ansprechrate“ 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 TTE-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-Monatsdepots 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 Verzerrung aufgrund des Vergleichs einer oralen Applikation mit einer 3-Monatsdepot-fomulierung, 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.

Ergänzende Evidenz

Ergänzend zu der Studie HERO zeigen ebenfalls die offenen, kontrollierten und randomisierten Phase-II-Studien C27002 und C27003 Vorteile von Relugolix sowohl gegenüber GnRH-Rezeptor-Agonisten als auch -Antagonisten. Bei der Studie C27002 wurden 54 Patienten mit fHSPC mit Relugolix (120 mg täglich) und 24 Patienten mit fHSPC mit Leuprorelin für 48 Wochen behandelt, wobei Patienten mit einem symptomatischen fortgeschrittenen (Stadium N1) oder metastasierenden (Stadium M1) Prostatakarzinom ausgeschlossen waren. Im Einklang mit den dargestellten Ergebnissen der Studie HERO wiesen die Patienten der Relugolix-Behandlungsgruppe ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie auf: Die mediane Zeit bis zur Kastration (Testosteron < 50 ng/dl) war mit 4 Tagen deutlich kürzer als bei Leuprorelin mit 29 Tagen. An Tag 29 der Studie konnte bereits bei 83,3 % der mit Relugolix behandelten Patienten aber nur bei 16,7 % der Leuprorelin-behandelten Patienten eine PSA-Reduktion von mindestens 50 % nachgewiesen werden [55]. Ebenfalls wurde ein schnellerer Wiederanstieg der Testosteronkonzentration nach Beendigung der Studienmedikation bei Relugolix beobachtet. Insgesamt bestätigen diese Studienergebnisse, dass Relugolix eine flexiblere ADT als Leuprorelin ermöglicht.

Während die Studien HERO und C27002 beide Relugolix mit dem GnRH-Rezeptor-Agonisten Leuprorelin zur Behandlung von Patienten mit fHSPC vergleichen, untersucht die Studie C27003 die Wirksamkeit von Relugolix gegenüber Degarelix und somit einem anderen GnRH-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit einem lokal begrenzten, hormonsensitiven Prostatakarzinom mittleren Risikos. Dabei wurden 65 Patienten mit Relugolix und 38 Patienten mit Degarelix für 24 Wochen behandelt. Zwischen den Behandlungswochen 13 und 17 erhielten allen Patienten eine Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. Beim Vergleich der beiden GnRH-Rezeptor-Antagonisten zeigen sich erwartungsgemäß keine Unterschiede hinsichtlich der Zeit bis zur Kastration und der PSA-Ansprechrate. Allerdings ist der Anteil der Patienten mit einer anhaltenden profunden Kastration (Testosteronkonzentration < 20 ng/dl)

von Woche 5 bis Woche 25 bei Relugolix (82 %) deutlich höher als bei Degarelix (68 %). Zudem zeigen die Untersuchungen nach Ende der Studienbehandlung einen schnelleren Wiederanstieg des Testosterons bei Relugolix als bei Degarelix. Weiterhin zeigten weniger Patienten bei einer Behandlung mit Relugolix ein UE, ein schweres UE oder ein SUE als bei einer Behandlung mit Degarelix (UE: 86 % vs. 97 %; schweres UE: 2 % vs. 11 %; SUE: 2 % vs. 8 %) [56]. Somit weist Relugolix auch bei einem Vergleich mit einem anderen GnRH-Rezeptor-Antagonisten Vorteile auf, da mehr Patienten eine profunde Kastration aufrechterhalten, die Testosteronkonzentration nach Absetzen des Medikaments schneller ansteigt und Relugolix allgemein besser verträglich ist.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-104: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen[1]	**Ausmaß des Zusatznutzens[1]**
Teilpopulation a): Patienten mit fHSPC, die für eine lokale Therapie infrage kommen	Nicht belegt
Teilpopulation b): Patienten mit fHSPC, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Teilpopulation c): Patienten mit fHSPC und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie	Nicht belegt
Teilpopulation d1): Patienten mit mHSPC, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen	Nicht belegt
Teilpopulation d2): Patienten mit mHSPC, die nicht für eine Kombinationstherapie infrage kommen	Nicht belegt

[1] Es wird das Ausmaß des Zusatznutzens für die Teilpopulationen dargestellt, die sich laut G-BA aufgrund der festgelegten zVT bei der Indikation fortgeschrittenes, hormonsensitives Prostatakarzinom ergeben. Durch die Betrachtung der Gesamtpopulation der Studie HERO ergibt sich ebenfalls ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für alle Patienten mit einem fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinom.

fHSPC: fortgeschrittenes, hormonsensitives Prostatakarzinom; mHSPC: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach

denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[16], Molenberghs 2010[17]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[18]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[19]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

[16] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[17] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[18] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[19] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. G-BA (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-024.
2. 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.
3. Bhatia N, Santos M, Jones LW, Beckman JA, Penson DF, Morgans AK, et al. (2016): Cardiovascular effects of androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: ABCDE steps to reduce cardiovascular disease in patients with prostate cancer. Circulation; 133(5):537-41.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

8. Satariano WA, Ragland KE, Van Den Eeden SK (1998): Cause of death in men diagnosed with prostate carcinoma. Cancer; 83(6):1180-8.
9. G-BA (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)). [Zugriff: 31.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5049/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_TrG.pdf.
10. G-BA (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom). [Zugriff: 31.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7015/2020-11-05_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-541_TrG.pdf.
11. G-BA (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)). [Zugriff: 31.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6793/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_TrG.pdf.
12. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc; 94(4):451-5.
13. IQWiG (2011): Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie - Version 1.0 Stand: 31.01.2011. [Zugriff: 02.06.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf.
14. G-BA (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesaussschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse) Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2). [Zugriff: 31.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7455/2021-04-15_AM-RL-XII_Semaglutid_D-597_TrG.pdf.
15. G-BA (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dulaglutid (Erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gemäß §13 (Diabetes mellitus Typ 2)). [Zugriff: 24.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6732/2020-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_D-511_TrG.pdf.
16. G-BA (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)). [Zugriff: 31.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6237/2919-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-461_TrG.pdf.

17. IQWiG (2022): Allgemeine Methoden - Version 6.1 vom 24.01.2022. [Zugriff: 28.07.2022]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf.
18. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S (1995): Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. J Clin Oncol; 13(5):1249-54.
19. G-BA (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Encorafenib. [Zugriff: 31.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5638/2019-03-22_AM-RL-XII_Encorafenib_D-389_TrG.pdf.
20. G-BA (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Enzalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie). [Zugriff: 31.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8038/2021-11-19_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-691_TrG.pdf.
21. G-BA (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, Erstlinie). [Zugriff: 31.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7843/2021-09-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-653_TrG.pdf.
22. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. (1993): The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. JNCI: Journal of the National Cancer Institute; 85(5):365-76.
23. G-BA (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Darolutamid (nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom). [Zugriff: 31.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6934/2020-10-15_AM-RL-XII_Darolutamid_D-543_TrG.pdf.
24. van Andel G, Bottomley A, Fossa SD, Efficace F, Coens C, Guerif S, et al. (2008): An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. Eur J Cancer; 44(16):2418-24.
25. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL (2005): Androgen deprivation therapy for prostate cancer. Jama; 294(2):238-44.
26. Bosland MC (2014): Testosterone treatment is a potent tumor promoter for the rat prostate. Endocrinology; 155(12):4629-33.
27. 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.
28. Ritch C, Cookson M (2018): Recent trends in the management of advanced prostate cancer. F1000Res; 7:1513.

29. Bryant AK, McKay RR, Kader AK, Parsons JK, Einck JP, Kane CJ, et al. (2019): Subcastrate Testosterone Nadir and Clinical Outcomes in Intermediate- or High-Risk Localized Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 103(5):1068-76.
30. Gomella LG (2009): Effective Testosterone Suppression for Prostate Cancer: Is There a Best Castration Therapy? Reviews in urology; 11(2):52-60.
31. Klotz L, O'Callaghan C, Ding K, Toren P, Dearnaley D, Higano CS, et al. (2015): Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. J Clin Oncol; 33(10):1151-6.
32. Yamamoto S, Sakamoto S, Minhui X, Tamura T, Otsuka K, Sato K, et al. (2017): Testosterone Reduction of >/= 480 ng/dL Predicts Favorable Prognosis of Japanese Men With Advanced Prostate Cancer Treated With Androgen-Deprivation Therapy. Clin Genitourin Cancer; 15(6):e1107-e15.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Sountoulides P, Rountos T (2013): Adverse effects of androgen deprivation therapy for prostate cancer: prevention and management. ISRN Urol; 2013:240108.
38. "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/Prostatatkarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf.
39. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. (2016): Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. J Clin Oncol; 34(12):1402-18.
40. Myovant Sciences GmbH (2021): CLINICAL STUDY REPORT (final analysis), MVT-601-3201. HERO: A Multinational Phase 3 Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men with Advanced Prostate Cancer.
41. Myovant Sciences GmbH (2017): clinicaltrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men With Advanced Prostate Cancer (HERO): NCT03085095. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03085095.
42. Myovant Sciences GmbH (2017): EU-Clinical Trials Register, HERO: A Multinational Phase 3 Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men with Advanced Prostate Cancer: 2017-

000160-15. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000160-15.
43. Myovant Sciences GmbH (2017): WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men With Advanced Prostate Cancer HERO. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085095.
44. Myovant Sciences GmbH (2020): CLINICAL STUDY REPORT (primary analysis), MVT-601-3201. HERO: A Multinational Phase 3 Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men with Advanced Prostate Cancer
45. 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.
46. Shore ND, Sutton J (2022): Plain language summary of the HERO study comparing relugolix with leuprolide for men with advanced prostate cancer. Future Oncol; 18(21):2575-84.
47. RKI (2021): Krebs in Deutschland für 2017/2018. [Zugriff: 16.01.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile.
48. ratiopharm GmbH (2018): Leuprorelin-ratiopharm® 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat; Fachinformation. Stand: Juli 2020 [Zugriff: https://www.fachinfo.de]. URL: http://www.fachinfo.de.
49. 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.
50. Hupe MC, Hammerer P, Ketz M, Kossack N, Colling C, Merseburger AS (2020): [Retrospective SHI (Statutory Health Insurances) real-world study on initial GnRH antagonist and agonist therapy for advanced prostate cancer: prescription patterns and hospital costs in Germany]. (Retrospektive GKV-Versorgungsforschungsstudie über GnRH-Antagonisten/-Agonisten zur initialen Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms - Verordnungsmuster und Krankenhauskosten in Deutschland.).Aktuelle Urol; 51(3):275-84.
51. FDA (2018): Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. [Zugriff: 02.06.2022]. URL: https://www.fda.gov/media/71195/download.
52. MedDRA (2020): Introductory Guide for Standardised MedDRA Queries (SMQs) Version 23.0. [Zugriff: 21.01.2022]. URL: https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/SMQ_intguide_23_0_English.pdf.
53. EMA (2016): Guideline for good clinical practice E6(R2). [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice.
54. Myovant Sciences GmbH (2017): CLINICAL STUDY PROTOCOL. HERO: A Multinational Phase 3 Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men with Advanced Prostate Cancer.
55. Millennium Pharmaceuticals Inc. (2017): CLINICAL STUDY REPORT, C27002. A Phase 2, Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Oral GnRH Antagonist TAK-385, Together With a Leuprorelin Observational Cohort, in Patients With Prostate Cancer.

56. Millennium Pharmaceuticals Inc. (2016): CLINICAL STUDY REPORT, C27003. A Phase 2, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Evaluating the Safety and Efficacy of TAK-385, an Oral Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Antagonist, for Patients With Localized Prostate Cancer Requiring Neoadjuvant and Adjuvant Androgen Deprivation Therapy With External Beam Radiation Therapy (EBRT).

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[20]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[20] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	03.08.2022
Zeitsegment	1946 to August 02, 2022, gegeben durch die Datenbank
Suchfilter	Filter für randomisierte Studien [12] – Zeile 19 bis 22

#	Suchbegriffe	Ergebnisanzahl
1	exp prostatic neoplasms/	143.687
2	prostat*.mp.	263.539
3	neoplas*.mp.	3.249.309
4	tumo?r*.mp.	2.396.967
5	malignan*.mp.	659.033
6	cancer*.mp.	2.135.769
7	carcinoma*.mp.	970.052
8	adenocarcinoma*.mp.	267.158
9	exp carcinoma/	711.656
10	exp malignant neoplasm/	3.720.269
11	2 and (3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10)	204.951
12	1 or 11	204.951
13	relugolix.mp.	72
14	orgovyx.mp.	4
15	(tak385 or tak 385).mp.	8
16	(rvt601 or rvt 601).mp.	0
17	13 or 14 or 15 or 16	73
18	12 and 17	34
19	randomized controlled trial.pt.	574.468
20	randomized.mp.	973.024
21	placebo.mp.	238.175
22	19 or 20 or 21	1.040.764
23	18 and 22	10

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	03.08.2022
Zeitsegment	1974 to 2022 August 02, gegeben durch die Datenbank
Suchfilter	Filter für randomisierte Studien [12] – Zeile 24 bis 27

#	Suchbegriffe	Ergebnisanzahl
1	exp prostate cancer/	247.499
2	exp prostate carcinoma/	34.256
3	exp prostate tumor/	275.109
4	exp prostatic neoplasms/	275.109
5	exp prostate adenoma/	1.187
6	prostat*.mp.	414.522
7	neoplas*.mp.	1.071.196
8	tumo?r*.mp.	3.558.034
9	malignan*.mp.	1.045.475
10	cancer*.mp.	4.190.570
11	carcinoma*.mp.	1.328.141
12	adenocarcinoma*.mp.	322.548
13	exp carcinoma/	1.308.850
14	exp malignant neoplasm/	3.942.453
15	6 and (7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14)	333.985
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 15	334.718
17	exp relugolix/	215
18	relugolix.mp.	225
19	orgovyx.mp.	6
20	(tak385 or tak 385).mp.	32
21	(rvt601 or rvt 601).mp.	0
22	17 or 18 or 19 or 20 or 21	237
23	16 and 22	96
24	random*.tw.	1.816.999
25	placebo*.mp.	498.539
26	double-blind*.tw.	232.296
27	24 or 25 or 26	2.085.957
28	23 and 27	33

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Libraries (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search)	
Datum der Suche	03.08.2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Reiter [Trials] in #19“	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnisanzahl**
#1	[mh ^"Prostatic Neoplasms"]	5.857
#2	prostat*:ti,ab,kw	24.141
#3	neoplas*:ti,ab,kw	91.948
#4	tumo?r*:ti,ab,kw	82.046
#5	malignan*:ti,ab,kw	29.484
#6	cancer*:ti,ab,kw	182.866
#7	carcinoma*:ti,ab,kw	45.158
#8	adenocarcinoma*:ti,ab,kw	11.871
#9	MeSH descriptor: [Carcinoma] explode all trees	15.011
#10	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	89.271
#11	#2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)	16.705
#12	#1 OR #11	16.705
#13	relugolix:ti,ab,kw	94
#14	orgovyx:ti,ab,kw	0
#15	(tak385:ti,ab,kw OR "tak 385":ti,ab,kw)	24
#16	(rvt601:ti,ab,kw OR "rvt 601":ti,ab,kw)	7
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	107
#18	#12 AND #17	36
19	Einträge im Reiter „Trials“ von #18	36

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	03.08.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(relugolix OR orgovyx OR tak385 OR "tak 385" OR rvt601 OR "rvt 601") AND prostate
Treffer	14

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	03.08.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(relugolix OR orgovyx OR tak385 OR "tak 385" OR rvt601 OR "rvt 601") AND prostate
Treffer	1

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO-ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	03.08.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(relugolix OR orgovyx OR tak385 OR "tak 385" OR rvt601 OR "rvt 601") AND prostate
Treffer	11

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov		
1	Myovant Sciences GmbH (2017): MVT-601-3201 2017-000160-15 (EudraCT Number) - HERO: A Multinational Phase 3 Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men With Advanced Prostate Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03085095). Stand des Eintrags: 18.01.2022. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03085095	Einschluss
2	NRG Oncology (2021): NRG-GU011 NCI-2021-09164 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) NRG-GU011 (Other Identifier: NRG Oncology) NRG-GU011 (Other Identifier: CTEP) U10CA180868 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase II Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of PROstate OligoMETastatic RadiotHErapy With or Without ANdrogen Deprivation Therapy in Oligometastatic Prostate Cancer (NRG Promethean) - ClinicalTrials.gov (NCT05053152). Stand des Eintrags: 03.02.2022. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05053152	A6
3	Takeda (2014): TAK-385/TB-AK160108 U1111-1156-6034 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 1, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of TAK-385 Alone in Hormone Treatment- naïve Japanese Patients With Non-metastatic Prostate Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02141659). Stand des Eintrags: 19.11.2018. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02141659	A4
4	Myovant Sciences GmbH (2022): MVT-601-058 - A Multi-Center, Prospective, Observational Study of Patients Being Treated With ORGOVYX - ClinicalTrials.gov (NCT05467176). Stand des Eintrags: 01.08.2022. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05467176	A6
5	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (2014): C27003 Merge to Takeda U1111-1152-9537 (Other Identifier: World Health Organization) 2013-005002-53 (EudraCT Number) 14/LO/1052 (Registry Identifier: NRES) - A Phase 2, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Evaluating the Safety and Efficacy of TAK-385, an Oral Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Antagonist, for Patients With Localized Prostate Cancer Requiring Neoadjuvant and Adjuvant Androgen Deprivation Therapy With External Beam Radiation Therapy (EBRT) - ClinicalTrials.gov (NCT02135445). Stand des Eintrags: 13.04.2017. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02135445	A1
6	Janssen Research & Development, LLC (2020): CR108875 56021927PCR2041 (Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC) - A Multi-center, Open-label, Single-arm Phase 2 Study of the Adjuvant Treatment of Apalutamide and Androgen Deprivation Therapy (ADT) in Treatment-naïve Participants Who Have Undergone Radical Prostatectomy (RP) for Non-metastatic Prostate Cancer and Who Are at High Risk for Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT04523207). Stand des Eintrags: 06.07.2022. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04523207	A6
7	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (2014): C27002 U1111-1162-5028 (Registry Identifier: WHO) 172837 (Registry Identifier: HC-CTD) - A Phase 2, Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Oral GnRH Antagonist TAK-385, Together With a Leuprorelin Observational Cohort, in Patients With Prostate Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02083185). Stand des Eintrags: 09.05.2018. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02083185	A2
8	Myovant Sciences GmbH (2020): MVT-601-049 - A Phase 1, Three-Part, Open-Label, Parallel-Cohort	A4

	Safety and Tolerability Study of Relugolix in Combination With Abiraterone Acetate Plus a Corticosteroid, Apalutamide, or Docetaxel With or Without Prednisone in Men With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer or Non-Metastatic or Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04666129). Stand des Eintrags: 05.07.2022. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04666129	
9	Emory University (2022): STUDY00003654 NCI-2022-00117 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) STUDY00003654 RAD5484-21 (Other Identifier: Emory University Hospital/Winship Cancer Institute) P30CA138292 (U.S. NIH Grant/Contract) - Mechanism and Predictors of Cardiotoxicity After Prostate Cancer Treatment: A Parallel Cohort and Randomized Trial Comparing Radiation Alone, Radiation Plus Leuprolide, and Radiation Plus Relugolix - ClinicalTrials.gov (NCT05320406). Stand des Eintrags: 09.06.2022. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05320406	A6
10	NRG Oncology (2021): NRG-GU010 NCI-2021-08760 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) NRG-GU010 (Other Identifier: NRG Oncology) NRG-GU010 (Other Identifier: CTEP) U10CA180868 (U.S. NIH Grant/Contract) - Parallel Phase III Randomized Trials of Genomic-Risk Stratified Unfavorable Intermediate Risk Prostate Cancer: De-Intensification and Intensification Clinical Trial Evaluation (GUIDANCE) - ClinicalTrials.gov (NCT05050084). Stand des Eintrags: 26.04.2022. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05050084	A1
11	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (2014): C27005 U1111-1183-0138 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 1, Open-Label, Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Multiple Oral Doses of Fluconazole and Atorvastatin on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of TAK-385 in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02093390). Stand des Eintrags: 06.06.2016. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02093390	A1
12	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2021): MCC-21139 - A Phase IIA Study of Sequential ("First Strike, Second Strike") Therapies, Modeled on Evolutionary Dynamics of Anthropocene Extinctions, for High Risk Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT05189457). Stand des Eintrags: 02.06.2022. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05189457	A6
13	VA Office of Research and Development (2021): ONCA-026-20S CX002277-01 (Other Grant/Funding Number: VA Clinical Science Research & Development) - Veterans Affairs Seamless Phase II/III Randomized Trial of STAndard Systemic theRapy With or Without PET-directed Local Therapy for OligoRecurrenT Prostate Cancer (VA STARPORT) - ClinicalTrials.gov (NCT04787744). Stand des Eintrags: 02.08.2022. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04787744	A6
14	Alliance for Clinical Trials in Oncology (2022): A032101 U10CA180821 (U.S. NIH Grant/Contract) NCI-2021-13974 (Registry Identifier: NCI Clinical Trial Reporting Program) - A Phase 2 Trial of ADT Interruption in Patients Responding Exceptionally to AR-Pathway Inhibitor in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (MHSPC): A-DREAM - ClinicalTrials.gov (NCT05241860). Stand des Eintrags: 16.02.2022. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05241860	A4
EU-CTR		
15	Myovant Sciences GmbH (2017): MVT-601-3201 - HERO: A Multinational Phase 3 Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men with Advanced Prostate Cancer - EU-CTR (2017-000160-15). [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000160-15	Einschluss
WHO-ICTRP		
16	Emory University (2022): NCI-2022-00117 P30CA138292 RAD5484-21 STUDY00003654 - Mechanism and Predictors of Cardiotoxicity After Prostate Cancer Treatment: A Parallel Cohort and Randomized Trial Comparing Radiation Alone, Radiation Plus Leuprolide, and Radiation Plus Relugolix - WHO ICTRP (NCT05320406). Stand des Eintrags: 02.06.2022. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05320406	A6
17	NRG Oncology (2021): NCI-2021-09164 NRG-GU011 U10CA180868 - A Phase II Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of PROstate OligoMETastatic RadiotHErapy With or Without ANdrogen Deprivation Therapy in Oligometastatic Prostate Cancer (NRG Promethean) - WHO ICTRP (NCT05053152). Stand des Eintrags: 01.11.2021. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05053152	A6
18	NRG Oncology (2021): NCI-2021-08760 NRG-GU010 U10CA180868 - Parallel Phase III Randomized Trials of Genomic-Risk Stratified Unfavorable Intermediate Risk Prostate Cancer: De-Intensification and Intensification Clinical Trial Evaluation (GUIDANCE) - WHO ICTRP (NCT05050084). Stand des Eintrags: 09.05.2022. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05050084	A1
19	Myovant Sciences GmbH (2020): MVT-601-049 - A Phase 1, Three-Part, Open-Label, Parallel-Cohort Safety and Tolerability Study of Relugolix in Combination With Abiraterone Acetate Plus a	A4

	Corticosteroid, Apalutamide, or Docetaxel With or Without Prednisone in Men With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer or Non-Metastatic or Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer - WHO ICTRP (NCT04666129). Stand des Eintrags: 06.07.2022. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04666129	
20	Janssen Research & Development, LLC (2020): 56021927PCR2041 CR108875 - A Multi-center, Open-label, Single-arm Phase 2 Study of the Adjuvant Treatment of Apalutamide and Androgen Deprivation Therapy (ADT) in Treatment-naïve Participants Who Have Undergone Radical Prostatectomy (RP) for Non-metastatic Prostate Cancer and Who Are at High Risk for Metastases - WHO ICTRP (NCT04523207). Stand des Eintrags: 02.06.2022. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04523207	A6
21	Myovant Sciences GmbH (2017): 2017-000160-15 MVT-601-3201 - HERO: A Multinational Phase 3 Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men With Advanced Prostate Cancer - WHO ICTRP (NCT03085095). Stand des Eintrags: 07.09.2021. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085095	Einschluss
22	Takeda (2014): TAK-385/TB-AK160108 U1111-1156-6034 - A Phase 1, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of TAK-385 Alone in Hormone Treatment- naïve Japanese Patients With Non-metastatic Prostate Cancer - WHO ICTRP (NCT02141659). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141659	A4
23	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (2014): 14/LO/1052 2013-005002-53 C27003 Merge to Takeda U1111-1152-9537 - A Phase 2, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Evaluating the Safety and Efficacy of TAK-385, an Oral Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Antagonist, for Patients With Localized Prostate Cancer Requiring Neoadjuvant and Adjuvant Androgen Deprivation Therapy With External Beam Radiation Therapy (EBRT) - WHO ICTRP (NCT02135445). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02135445	A1
24	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (2014): C27005 U1111-1183-0138 - A Phase 1, Open-Label, Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Multiple Oral Doses of Fluconazole and Atorvastatin on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of TAK-385 in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02093390). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02093390	A1
25	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (2014): 172837 C27002 U1111-1162-5028 - A Phase 2, Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Oral GnRH Antagonist TAK-385, Together With a Leuprorelin Observational Cohort, in Patients With Prostate Cancer - WHO ICTRP (NCT02083185). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02083185	A2
26	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LTD. (2014): - A Phase 1, Randomized, Open-Label Study of TAK-385, an Oral Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Antagonist in Japanese Patients With Androgen Deprivation Treatment-Naive Nonmetastatic Prostate Cancer - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-142536). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142536	A4

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-105 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-105 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HERO (MVT-601-3201)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie HERO war die Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit des oral verabreichten GnRH-Rezeptor-Antagonisten Relugolix verglichen mit dem GnRH-Rezeptor-Agonisten Leuprorelin zur Behandlung eines fHSPC mittels einer ADT. Die Studie befasste sich mit der Fragestellung, ob die tägliche Einnahme von Relugolix die Testosteronkonzentration im Blut auf Kastrationsniveau (< 50 ng/dl) reduzieren kann. Zusätzlich wurde mithilfe einer Subpopulation der Wiederanstieg der Testosteronkonzentration nach Beendigung der Behandlung evaluiert.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine multinationale, randomisierte, offene, parallele Phase-III-Studie zum Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit der oralen Gabe von 120 mg Relugolix einmal täglich nach einer einmaligen oralen Initialdosis von 360 mg Relugolix gegenüber der Behandlung mit Leuprorelin mittels einer 3-Monatsdepotsuspension von 22,5 mg (bzw. 11,25 mg in Japan, Taiwan und China) Leuprorelin alle 12 Wochen für 48 Wochen zur Behandlung von Patienten mit einem fHSPC. Die Patienten wurden randomisiert auf: • 360 mg Relugolix als einmalige orale Initialdosis mit einer anschließenden 48-wöchigen Behandlung mit 120 mg Relugolix pro Tag (Experimentalgruppe) • Herkömmliche 48-wöchige Behandlung mit Leuprorelin mittels einer 3-Monatsdepotsuspension von 22,5 mg (bzw. 11,25 mg in Japan, Taiwan und China) Leuprorelin alle 12 Wochen (Kontrollgruppe). Patienten der Kontrollgruppe durften im Falle eines Anstiegs des Testosterons begleitend in den ersten 4 Wochen des Behandlungszeitraums mit einem Antiandrogen therapiert werden. Dieser Zeitraum konnte im Ermessen des Prüfarztes verlängert werden, solange dies zur Behandlung des Testosteron Flares nötig war. Bei einem Anstieg der PSA-Konzentration konnten die Patienten nach Bestätigung der PSA-Progression (definiert in den Richtlinien der „Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3“ [39]: Anstieg des PSA von mindestens 25 % und mindestens 2 ng/ml verglichen mit dem Nadir, der mindestens 3 Wochen später bestätigt werden musste; bei Patienten ohne Abweichung von Baseline musste ein Anstieg des PSA von mindestens 25 % und 2 ng/dl verglichen ab Woche 12 nach Baseline gezeigt werden) mit Enzalutamid behandelt werden. Eine ergänzende Radiotherapie, Kryotherapie oder ein Hochfrequenzultraschall war frühestens 2 Monate nach Beginn der jeweiligen Behandlung bei den Patienten beider Gruppen möglich. In den Relugolix-Therapiearm wurden 719 Patienten randomisiert. Leuprorelin erhielten 359 Patienten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden insgesamt 3 Zusatzprotokolle zur Ergänzung des Originalprotokolls vom 13.01.2017 eingereicht, wobei das erste Amendment datiert auf den 02.01.2018 aufgrund eines Tippfehlers zurückgezogen wurde und deren Änderungen in dem zweiten Amendment vom 18.01.2018 erneut aufgeführt wurden. Diese Änderungen betrafen die Kriterien zur Teilnahme an der Studie, die Auflistung der untersagten Medikamente, die Studienaktivitäten sowie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		eine Aktualisierung bezüglich des Sicherheitsberichts. In der zweiten Ergänzung wurde festgelegt, dass die Tag-22-Visite gestrichen wird, damit eine Reduktion der Belastung aufgrund der Studienuntersuchungen erreicht wird. Diese Änderung hatte zur Folge, dass der Zeitpunkt „Tag 22“ verglichen mit den anderen Zeitpunkten weniger Patienten umfasst. Die Daten der Patienten, die anhand des Originalprotokolls und der zweiten Ergänzung in die Studie eingeschlossen wurden, wurden für die primären Analysen für den Erkenntnisgewinn bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit Relugolix verwendet. Dabei wurde untersucht, inwiefern Relugolix eine Reduzierung des Testosterons auf Kastrationsniveau innerhalb von 4 Wochen induziert und dieses Niveau in den darauffolgenden 44 Wochen aufrechterhält. Das dritte Zusatzprotokoll vom 23.10.2018 diente primär der Erweiterung der alpha-geschützten, sekundären Hauptendpunkte im Rahmen der finalen Analyse um den Endpunkt „kastrationsresistenzfreies Überleben“ (Castration Resistance-Free Survival, CRFS), da es sich bei diesem sekundären Endpunkt um einen wichtigen Indikator für die Progression der Erkrankung handelt. Zur Stärkung dieser Analyse wurde das Studienprotokoll um eine weitere Kohorte, die ca. 100 Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom umfasste, ergänzt. Aufgrund dieser Ergänzung waren ca. 390 Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinoms in die Studie inkludiert, wodurch eine ausreichende statistische Power sichergestellt werden konnte. Die Erweiterung dieser Patientengruppe ergab sich aus der hohen Inzidenz der Kastrationsresistenz in Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom. Außerdem wurde innerhalb des dritten Amendments die Studie um weitere Patienten mit (metastasiertem) Prostatakarzinom aus China und Taiwan ergänzt, sodass insgesamt 138 Patienten aus China und Taiwan an dieser Studie teilnahmen Diese Ergänzung war notwendig, um die Zulassung in China zu unterstützen. Aufgrund der beschriebenen Ergänzungen zum Originalstudienprotokoll erfolgten mit der primären und der finalen Analyse zwei geplante Untersuchungen zur Auswertung der Studie. Die aufgeführten Modifizierungen des Originalprotokolls traten während der Studie in Kraft, sodass sich die Änderungen auf die Studiendurchführung und -auswertung auswirkten.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Zur Teilnahme an der Studie waren Patienten berechtigt, die alle der folgenden Kriterien erfüllten: 1) Vor jeglichen studienspezifischen Behandlungen und Untersuchungen freiwillig unterzeichnete und datierte Einwilligungserklärung. 2) Männlicher Erwachsener (mindestens 18 Jahre am Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung). 3) Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines Adenokarzinoms der Prostata. 4) Nach Meinung des Prüfarztes Kandidat für eine mindestens einjährige ADT zur Behandlung eines fHSPC, wobei einer der folgenden klinischen Parameter erfüllt werden musste: a. Nachweis eines biochemischen (PSA) oder klinischen Rezidivs nach einer kurativen Erstbehandlung wie etwa einem chirurgischen Eingriff, einer Radio- oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kryotherapie oder einem Hochfrequenzultraschall, wobei der Patient kein Kandidat für eine chirurgische Salvagetherapie sein durfte. b. Neudiagnostizierte, androgensensitive, metastasierte Erkrankung. c. Fortgeschrittene, lokalisierte Erkrankung, deren Heilung durch eine lokale Erstbehandlung mittels eines operativen Eingriffs oder einer Bestrahlung unwahrscheinlich war. Anmerkung: Radiotherapie, Kryotherapie oder Hochfrequenzultraschall waren 2 Monate nach Beginn der ADT möglich. Vorangegangene palliative Bestrahlungen von Bereichen außerhalb der Prostata waren erlaubt. Anmerkung: Nachdem 915 Patienten weltweit in die Studie aufgenommen worden sind, wurden mit Ausnahme von China nur noch Patienten in die Studie aufgenommen, die an einem metastasierten Prostatakarzinom litten. 5) Die Testosteronkonzentration im Serum betrug bei der Eingangsuntersuchung ≥ 150 ng/dl (5,2 nmol/l). 6) Die PSA-Konzentration im Serum betrug bei der Eingangsuntersuchung > 2,0 ng/ml, bei einer vorangegangenen radikalen Prostatektomie > 0,2 ng/ml bzw. bei einer vorangegangenen Radio- oder Kryotherapie oder einem vorangegangenen Hochfrequenzultraschall > 2,0 ng/ml über dem Nadir nach der Behandlung. Anmerkung: Falls ein Patient eine radikale Prostatektomie hatte, musste die PSA-Konzentration unabhängig von weiteren Behandlungen > 0,2 ng/ml betragen. 7) ECOG-Performancestatus von 0 oder 1 zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung und bei Baseline. 8) Der Patient, auch wenn er operativ sterilisiert war, willigte ein: a. Ein Kondom beim Geschlechtsverkehr mit einer gebärfähigen oder schwangeren Frau während Dauer der Studie und bis zu 4 Monate nach der letzten verabreichten Studienbehandlungsdosis zu benutzen. b. Komplett abstinent zu leben, wenn dies dem präferierten und üblichen Lebensstil des Patienten entsprach. Bei der periodischen Abstinenz handelte es sich nicht um eine akzeptierte Verhütungsmethode. 9) Einwilligung des Patienten, keine Spermaproben im Zeitraum der ersten Dosis der Studienmediaktion bis 4 Monate nach der letzten Dosis innerhalb der Studie abzugeben. 10) Eine Randomisierungsermächtigung wurde unterzeichnet und der Patient von einem Study Medical Monitor zur Randomisierung freigegeben. **Ausschlusskriterien** Bei Zutreffen eines der folgenden Kriterien wurde der Patient von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen: 1) Nach Meinung des Prüfarztes war eine Chemotherapie oder ein operativer Eingriff zur Behandlung der symptomatischen Erkrankung innerhalb von 2 Monaten nach Beginn der ADT bei dem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten sehr wahrscheinlich. 2) Vorherige Behandlung mit einem GnRH-Rezeptor-Analogon oder einer anderen Form der ADT (Östrogen oder Antiandrogen), deren Dauer insgesamt länger als 18 Monate andauerte. Bei einer Gesamtbehandlungsdauer der ADT von 18 Monaten oder weniger, musste die Therapie mindestens 3 Monate vor Beginn der Baseline-Bestimmung und somit zu Studienbehandlungsbeginn abgeschlossen worden sein. Sollte das Dosierungsintervall aufgrund des Arzneimitteldepots den Zeitraum von 3 Monaten übersteigen, musste die letzte Behandlung der vorangegangenen ADT entsprechend des Dosierungsintervalls und des Zeitraums des Arzneimitteldepots erfolgt sein. 3) Vorherige systematisch-zytotoxische Behandlung des Prostatakarzinoms (beispielsweise Taxan-basierte Therapien). 4) Metastasen im Gehirn vor der klinischen Evaluation vorhanden. 5) Gestrichen (Bestandteil des zweiten Zusatzprotokolls). 6) Geplanter großer operativer Eingriff nach Baseline. 7) Vorherige chirurgische Kastration. 8) Bestehende Malignität über das Prostatakarzinom hinaus. Ausgenommen von diesem Ausschlusskriterium waren folgende Erkrankungen, wobei der Medical Monitor für Fragen bezüglich dieses Ausschlusskriteriums kontaktiert werden sollte: a. Adäquat behandeltes Basalzellkarzinom, dermales Plattenepithelkarzinom oder in situ Karzinom jeglichen Typs. b. Adäquat behandelter Krebs im ersten Stadium, bei dem sich der Patient zum Zeitpunkt der Studie in Remission befand und die Remission schon mindestens 2 Jahre andauerte. c. Jeglicher andere Krebs, wenn der Patient seit 5 Jahren oder länger als krebsfrei erklärt wurde. 9) Abnorme Laborwerte bei der Eingangsuntersuchung, die eine klinische, labile, grundlegende Erkrankung indizieren oder folgende Laborwerte: a. Serum-Gamma-Glutamyl-Transferase > 2,0x des oberen Grenzwerts des Normalbereichs. b. Serum-Alanin-Aminotransferase und / oder Aspartat-Aminotransferase liegt über dem oberen Grenzwert des Normalbereichs. c. Totales Bilirubin über oberen Grenzwert des Normalbereichs (außer sekundär zum Gilbert-Syndrom oder das Muster entsprach der Diagnose für das Gilbert-Syndrom). d. Serum-Kreatinin > 2,0 mg/dl. e. Thrombozyten < 100×10^3/µl oder eine bekannte Gerinnungsstörung. f. Hämoglobin < 10,0 g/dl. g. Leukozyten < 3×10^3/µl. h. Absolute Neutrophilenzahl < 1,5 10^3/µl. 10) Hämoglobin A1c > 10 % in Patienten mit bereits diagnostizierten Diabetes Mellitus. Hämoglobin A1c > 8 % in Patienten, deren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Diabetes Mellitus vorher nicht diagnostiziert war (ausgeschlossene Patienten hatten die Möglichkeit einer erneuten Eingangsuntersuchung nach einer Überweisung und dem Nachweis einer Verbesserung ihres Zustands). 11) Gelbsucht oder eine bekannte und akute Lebererkrankung jeglichen Ursprungs. Dazu zählen beispielsweise Hepatitis A (positiv für Hepatitis-A-Virus-spezifische Immunglobuline M), Hepatitis B (positiv für das Hepatitis-B-Oberflächenantigen) oder Hepatitis C (positiv für Hepatitis-C-Virus-Antikörper, bestätigt durch Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure). 12) Bekannte Humane-Immundefizienz-Virus-Infektion. 13) Eine der folgenden Erkrankungen innerhalb von sechs Monaten vor Baseline (Tag 1): a. Myokardinfarkt. b. Instabile Angina. c. Instabile, symptomatische, ischämische Herzerkrankung. d. Herzversagen der Klasse III oder IV nach New-York-Heart-Association-Klassifizierung. e. Thromboembolische Ereignisse (beispielsweise tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie oder symptomatische, zerebrovaskuläre Ereignisse). f. Sonstige schwerwiegende Herzerkrankungen (z. B. Perikarderguss, restriktive Kardiomyopathie, schwere, unbehandelte Herzklappenstenose, schwere, angeborene Herzerkrankung). 14) Die folgenden Elektrokardiogramm-Auffälligkeiten führten zum Studienausschluss: a. Elektrokardiogramm wies eine akute Ischämie nach. b. Q-Wellen-Infarkt außer er wurde mindestens 6 Monate vor der Eingangsuntersuchung diagnostiziert. c. QTc > 470 msec, bestimmt mittel der Fridericia-Formel [$QTcF = QT/(RR^{0,33})$]. Falls der QTc-Wert bei einem Patienten mit Herzschrittmacher verlängert war, bestand die Möglichkeit nach Absprache mit dem Medical Monitor, dass der Patient an der Studie teilnahm. d. Angeborenes Long-QT-Syndrom. e. Bestehende Abnormalität des Kontraktionssystems, wie z. B.: i. AV-Block Typ Mobitz II ohne platzierten, dauerhaften Herzschrittmacher. ii. AV-Block 3. Grades ohne platzierten, dauerhaften Herzschrittmacher. iii. Unbehandelte supraventrikuläre Tachykardie (Herzfrequenz ≥ 120 Schläge pro Minute). iv. Klinisch bedeutsame ventrikuläre Arrhythmien. Dazu zählten ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder Torsades de pointes. v. Unkontrolliertes Vorhofflimmern (Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mit einem chronischen, stabilen Vorhofflimmern unter geregelter Antikoagulanztherapie oder Patienten mit einem stabilen Herzrhythmus aufgrund eines Herzschrittmachers sind erlaubt). Folgende Ausnahmen sind erlaubt: Av-Block 1. Grades, AV-Block 2. Grades Typ I (Mobitz I, Wenckebach-Typ) oder Rechtsschenkelblock. 15) Unkontrollierter Bluthochdruck trotz angemessener Behandlung (systolischer Blutdruck von > 160 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck von > 100 mmHg im Sitzen bei 2 separaten Messungen innerhalb von 45 min während der Eingangsuntersuchung). Die Patienten konnten nach einer Überweisung und einer weiterführenden Behandlungsstrategie des Bluthochdrucks erneut zur Einschätzung der Eignung zur Studienteilnahme untersucht werden. 16) Zu niedriger Blutdruck, definiert als systolischer Blutdruck von < 84 mmHg bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen, die im Abstand von mindestens 15 min durchgeführt wurden, oder bei behandelter, fortwährender, symptomatischer, orthostatischer Hypotonie vorliegend bei einer > 20 mmHg Reduktion des systolischen Blutdrucks eine Minute oder länger nach der Aufrichtung. 17) Bradykardie, definiert als Herzfrequenz < 45 Schläge pro Minute beim Elektrokardiogramm im Zusammenhang der Eingangs-untersuchung oder bei Baseline (Tag 1). 18) Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb von 28 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (abhängig davon, welcher Zeitraum länger war). Ausnahme: Behandlung des Prostatakarzinoms mit einem Prüfpräparat, dessen Wirkmechanismus auf der Reduktion des Testosterons basierte. In diesem Fall musste ein behandlungsfreies Intervall von mindestens 12 Monaten eingehalten worden sein. 19) Gestrichen (Bestandteil des zweiten Zusatzprotokolls). 20) Vorherige Behandlung mit Relugolix in einer klinischen Studie. 21) Patient war ein Mitarbeiter des Studienzentrums oder ein Verwandter ersten Grades (Ehepartner, Elternteil, Kind oder Geschwister) war in einem Studienzentrum bei der Studiendurchführung beteiligt. 22) Bekannte gastrointestinale Erkrankung oder Behandlung, die die orale Absorption oder Toleranz von Relugolix hätten beeinflussen können. Dazu zählten die Unfähigkeit ganze Tabletten zu schlucken oder Auffälligkeiten des Dünndarms, die die Absorption beeinflussen konnten wie beispielsweise Morbus Crohn, ein Magenbypass, ein bestehendes Magengeschwür oder eine Magenektomie. Der Medical Monitor sollte in diesen Fällen für jegliche Rückfragen bezüglich dieses Ausschlusskriteriums kontaktiert werden. 23) (Geplante) Anwendung eines Medikaments ohne die angemessene Phase der Ausschwemmung, wenn das Medikament bei den untersagten Medikamenten gelistet war. 24) Kontraindikation bzw. bekannte Sensitivität gegen die in der Studie verwendeten Medikamente oder deren Bestandteile. Bekannte (Arzneimittel-) Allergien, die nach Meinung des Prüfarztes oder des Medical Monitors gegen eine Studienteilnahme sprachen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		25) Drogen- oder Alkoholmissbrauch, der akut oder innerhalb eines Jahres vor der Eingangsuntersuchung vorlag und gemäß der „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V“ diagnostiziert wurde (dazu mussten alle Patienten zu ihrem Drogen- und Alkoholkonsum befragt werden und dies sollte im elektronischen Studienprotokoll dokumentiert werden). 26) Jeglicher andere medizinische oder psychiatrische Zustand, der nach Meinung des Prüfarztes die vollständige Behandlung gemäß des Studienprotokolls verhindern könnte. 27) Gewicht ≥ 181 kg oder BMI ≥ 50.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese globale Studie wurde in 155 Studienzentren durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte im Verhältnis 2:1 auf die Behandlung mit Relugolix und Leuprorelin. Die Intervention des jeweiligen Therapiearms gestaltete sich dabei wie folgt: • Relugolix: 360 mg (Dreimal 120-mg-Tabletten) als einmalige orale Dosis an Tag 1 und anschließend einmal täglich oral eine 120-mg-Tablette für 48 Wochen. Die Relugolix-Tablette sollte auf leeren Magen mindestens 1 h vor dem Frühstück eingenommen werden. Erfolgte keine Einnahme am Morgen, konnte die Tablette ebenfalls im Laufe des Tages mindestens 1 h vor oder mindestens 2 h nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Nach Möglichkeit sollte das Medikament zu einer vergleichbaren Zeit am Morgen eingenommen werden. • Leuprorelin: Injektion einer 3-Monatsdepotsuspension mit 22,5 mg (bzw. 11,25 mg in Japan, Taiwan und China) alle 12 Wochen für 48 Wochen (die letzte Injektion erfolgte 12 Wochen vor Ende des Studienbehandlungszeitraums). Leuprorelin wurde an Tag 1 in der Klinik und daraufhin in 12-Wochen-Intervallen nach Angaben des Arzneimittelherstellers injiziert. Eine Einnahme von Antiandrogenen war in den ersten 4 Wochen (oder wenn vom Prüfarzt angeraten auch darüber hinaus) der Behandlung zur Therapie des Testosteron Flares gestattet. Mögliche Antiandrogene waren Bicalutamid, Flutamid und Nilutamid.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt** Anhaltende Reduktion der Serumtestosteronkonzentration auf Kastrationsniveau definiert als kumulierte Wahrscheinlichkeit der Testosteronsuppression auf < 50 ng/dl zwischen der Woche 5 (Tag 29) und Woche 49 (Tag 337) der Behandlung. • Evaluationskriterium 1: Zur Bestimmung, ob die anhaltende Kastrationsrate (definiert als kumulierte Wahrscheinlichkeit der Testosteronsuppression auf < 50 ng/dl zwischen Woche 5 Tag 1 und Woche 49 Tag 1 des Behandlungszeitraums) für Relugolix > 90 % beträgt (untere Grenze des 95-%-KI). • Evaluationskriterium 2: Zur Bestimmung der Nicht-Unterlegenheit von Relugolix verglichen mit Leuprorelin (in Form einer 3-Monatsdepotsuspensionsinjektion) mittels der kumulierten Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden Testosteronsuppression. Die untere Grenze des 95-%-KI für die Differenz der kumulierten Wahrscheinlichkeit der anhaltenden Testosteronsuppression

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde berechnet und musste größer als oder gleich der Nicht-Unterlegenheitsspanne von -10 % hinsichtlich dieses Kriteriums sein. **Sekundäre Endpunkte (alpha-geschützt für hierarchisches Hypothesentesten)** • Kumulierte Wahrscheinlichkeit der Testosteronsuppression auf < 50 ng/dl an Woche 1 Tag 4 (Tag 4) und Woche 3 Tag 1 (Tag 15) nach Behandlungsbeginn. • Anteil der Patienten mit PSA-Ansprechen (definiert durch „Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 [39]) an Woche 3 Tag 1 (Tag 15) und bestätigt an Woche 5 Tag 1 (Tag 29). • Fundierte Kastrationsrate definiert als kumulierte Wahrscheinlichkeit der Testosteronsuppression auf < 20 ng/dl (0,7 nmol/l) an Woche 3 Tag 1 (Tag 15) nach Behandlungsbeginn. • Follikel-stimulierendes Hormon (FSH)-Konzentration an Woche 25 Tag 1 (Tag 169). • CRFS während der 48-wöchigen Behandlung in Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinoms. • CRFS während der 48-wöchigen Behandlung in Patienten mit oder ohne einem metastasierten Prostatakarzinoms. • Kumulierte Wahrscheinlichkeit eines Wiederanstiegs der Testosteronkonzentration auf > 280 ng/dl innerhalb des 90-tägigen Follow-ups in ca. 150 Patienten, die die gesamten 48 Wochen behandelt wurden und bei denen keine alternative ADT für die anschließenden 12 Wochen geplant war (im Falle von Leuprorelin keine alternative ADT innerhalb von 24 Wochen nach der letzten Injektion der 3-Monatsdepotsuspension). **Weitere sekundäre Endpunkte (ohne hierarchisches Hypothesen-testen)** • Anhaltende profunde Kastrationsrate von Woche 5 Tag 1 bis Woche 49 Tag 1 definiert als kumulierte Wahrscheinlichkeit der Testosteronsuppression auf < 20 ng/dl während des Behandlungszeitraums Woche 5 Tag 1 bis Woche 49 Tag 1. • Anhaltende profunde Kastrationsrate von Woche 25 Tag 1 bis Woche 49 Tag 1 definiert als kumulierte Wahrscheinlichkeit der Testosteronsuppression auf < 20 ng/dl während des Behandlungszeitraums Woche 25 Tag 1 bis Woche 49 Tag 1. • Anteil der Patienten mit einem bestätigten PSA-Ansprechen an Woche 5 Tag 1. • Anteil der Patienten mit einer PSA-Konzentration von < 0,02 ng/ml bei der Woche-25-Visite. • Zeit bis zur PSA-Progression (definiert durch „Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 [39]). • Kumulierte Wahrscheinlichkeit des Wiederanstiegs der Testosteronkonzentration zurück auf ≥ 50 ng/dl, Baseline oder > 280 ng/dl beim 90-Tage-Follow-up in ca. 150 Patienten, die die gesamten 48 Wochen behandelt wurden und bei denen keine alternative ADT für die anschließenden 12 Wochen geplant war (im Falle von Leuprorelin keine alternative ADT innerhalb von 24 Wochen nach der letzten Injektion der 3-Monatsdepot-suspension).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Absolute Werte und Änderungen von Baseline der Punktzahl des EORTC QLQ-C30 bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustands und des EORTC QLQ-PR25 zur sexuellen Aktivität und symptomatischen Teilbereichen des Gesundheitszustands, die durch die Hormonbehandlung hervorgerufen wurden. Die Werte wurden in regelmäßigen Intervallen während des Behandlungszeitraums und wenn möglich während des Follow-ups und / oder der Studienabschlussuntersuchungen erhoben. • Absolute Werte und Änderungen von Baseline der verbliebenen Aspekte des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-PR25 sowie der EQ-5D-Fragebogen. Die Werte wurden in regelmäßigen Intervallen während des Behandlungszeitraums und wenn möglich während der Follow-up-Visiten erhoben. **Sicherheitsendpunkte** • Behandlungsassoziierte UE. • Klinische Labortests. • Messung der Vitalzeichen. **Pharmakodynamische Endpunkte** Auswirkungen auf endokrine Marker von Relugolix und Leuprorelin wurden durch die Messung von absoluten Werten und Änderungen von Baseline folgender Parameter ermittelt: • Luteinisierendes Hormon bei den Visiten an Tag 4, Woche 5, Woche 25 und Woche 49. • FSH bei den Visiten an Tag 4, Woche 5, Woche 25 und Woche 49. • Dihydrotestosteron bei den Visiten an Tag 4, Woche 5, Woche 25 und Woche 49. • Sexualhormonbindendes Globulin bei den Visiten an Tag 4, Woche 5, Woche 25 und Woche 49. **Pharmakokinetische Endpunkte** • Plasmakonzentrationen von Relugolix bei Vordosierung. • Pharmakokinetische Parameter wie C_{max}, Area Under the Curve $(AUC)_{0-\tau}$ und t_{max} von Relugolix im Plasma nach Einzeldosen und wiederholten Dosen gemessen in einer Subpopulation von Patienten aus China und Japan. **Explorative Endpunkte** • Gesamtüberleben definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Todeszeitpunkt vor dem Datenbankschluss. Vorhandensein von Polymorphismen in Genen, die für den hypothalamischen-hypophysischen Androgensignalweg oder das Prostatakarzinomrisiko von Bedeutung sind bzw. die für Proteine kodieren, die als Enzyme für den Metabolismus oder als Transportproteine für die Disposition, Sicherheit und Wirksamkeit von Relugolix entscheidend sind.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden die Zielkriterien um den sekundären Endpunkt „CRFS während der 48-wöchigen Behandlung in Patienten mit oder ohne einem metastasierten Prostatakarzinoms“ ergänzt, da es sich hierbei um einen wichtigen Parameter zur Abschätzung der Krankheitsprogression handelt. Die Änderung war Bestandteil des dritten Zusatzprotokolls.
7	Fallzahl	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Im Originalstudienprotokoll wurde die Patientenzahl anhand der Berechnung der Evaluationskriterien 1 und 2 des primären Endpunkts bestimmt. Danach wurden für das Evaluationskriterium 1 in Summe 610 Patienten im Relugolix-Behandlungsarm benötigt, um eine Power von etwa 90 % zu erreichen, die eine festgelegte Wahrscheinlichkeit der anhaltenden Testosteronsuppression von < 90 % mit einer zweiseitigen Typ-I-Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 ausschließt. Für das Evaluationskriterium 2 wurden unter Berücksichtigung einer Nicht-Unterlegenheitsspanne von ca. 10 % und einer zweiseitigen Typ-I-Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 ungefähr 915 Studienteilnehmer (610 im Relugolix-Behandlungsarm und 305 im Leuprorelin-Behandlungsarm) benötigt, um mit einer Power von mindestens 99 % eine Nicht-Unterlegenheit von Relugolix gegenüber Leuprorelin auszuschließen. Die für den Vergleich von Relugolix versus Leuprorelin berücksichtigte Nicht-Unterlegenheitsspanne von 10 % ergab sich aus der bestehenden entscheidenden Bewertung des GnRH-Rezeptor-Antagonisten Degarelix versus Leuprorelin und aus Studien mit Generika von gebrandeten GnRH-Rezeptor-Agonisten. Die Berechnung erfolgte unter den Annahmen, dass die tatsächliche Wahrscheinlichkeit der anhaltenden Testosteronsuppression bei Relugolix 94 % und bei Leuprorelin 96 % beträgt, dass das Randomisierungsverhältnis von Relugolix zu Leuprorelin 2:1 ist und dass die Abbruchquote 15 % beträgt. Die primäre Analyse erfolgte unabhängig für jedes Bewertungskriterium anhand von Daten, die in 48 Wochen nach Einschluss von ca. 915 Patienten erhoben wurden. Ungefähr 915 Patienten wurden nach den regulatorischen Vorgaben der teilnehmenden Länder für den primären Endpunkt randomisiert. Im dritten Zusatzprotokoll wurde die Studie für den sekundären Endpunkt „Zeit bis CRFS“ in der Subgruppe von Hochrisikopatienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, der nicht Bestandteil der primären Analyse war, zusätzlich gepowert. Ungefähr 107 bestätigte kastrationsresistenzbedingte Ereignisse wie beispielsweise PSA-Progression unter Kastration oder Todesfälle jeglicher Ursache mussten auftreten (oder ungefähr 390 Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom mussten in der Studie eingeschlossen werden), damit ein HR von 0,55 (Relugolix versus Leuprorelin) mit einer Power von 85 % und einer zweiseitigen Typ-I-Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % detektiert werden konnte. Dies geschah unter den Annahmen, dass in der Kontrollgruppe 60 % der Patienten mit Kastrationsresistenz zum Zeitpunkt 48 Wochen ereignisfrei sind, dass der Studieneinschlusszeitraum 18 Monate beträgt, dass ein 12-monatiges zusätzliches Follow-up erfolgt und dass die Abbruchquote 15 % beträgt. Bei 1.100 Patienten, die an einem metastasierten oder nichtmetastasierten Prostatakarzinom erkrankt sind und die für diese Studie randomisiert wurden, wurde angenommen, dass etwa 149 bestätigte kastrationsresistenzbedingte Ereignisse zu beobachten sind. Bei einer 18-monatigen Studieneinschlusszeit, einem 12-monatigen zusätzlichen Follow-up und einer Abbruchquote von 10 % kann mit einer Power von 85 % ein HR von 0,6 (Relugolix versus Leuprorelin) mit einer zweiseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % detektiert werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen	Das Design sah keine Zwischenanalysen für diese Studie vor. Regelmäßige Sicherheitsdaten wurden vom Data and Safety Monitoring Board bewertet und eingeordnet, wobei die Datenanalysen und somit die Ergebnisse von einem unabhängigen Datendienstleister erhoben wurden. Eine primäre Analyse sollte erfolgen, nachdem ca. 915 Patienten für die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	vorzeitigen Studienabbruch	Studie randomisiert wurden und diese über einen Zeitraum von 48 Wochen untersucht werden konnten. Außerdem war die Voraussetzung, dass die berücksichtigten Patienten entweder das 30-tägige Safety-Follow-up abgeschlossen oder die Studie abgebrochen hatten. Bei der primären Analyse waren zwei Zeitpunkte für eine Datenanalyse vorgesehen: Bei dem ersten Zeitpunkt handelte es sich um das Datum, an dem die letzte Untersuchung für Woche 49 Tag 1 stattfand. Der zweite Zeitpunkt wurde durch das Datum der letzten Untersuchung für das Safety-Follow-up definiert. Nachdem etwas 390 Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom für die Studie randomisiert wurden, sie über 48 Wochen hinweg untersucht werden konnten und sie entweder Follow-up-Visite zur Sicherheit 30 Tage nach Behandlungsende wahrgenommen oder die Studie abgebrochen haben, wurde eine finale Analyse durchgeführt. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch wurden nicht definiert.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Sobald das Studienzentrum die Genehmigung zum Studieneinschluss des Patienten erhielt, konnte die Baseline-Tag-1-Visite stattfinden. Während dieser Untersuchung wurde der Patient hinsichtlich der Behandlung vom Studienzentrum mithilfe des Interactive Voice / Web Recognition Systems (IWRS) randomisiert. Das IWRS ordnete dem Patienten eine Identifikationsnummer zu, mit deren Hilfe der Patienten im Studienverlauf identifiziert werden konnte. Zudem wurde dem Patienten beim Studienzentrum eine Chargennummer des Studienmedikaments vom IWRS anhand des Randomisierungscodes zugeordnet.

8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Entsprechend der Behandlungsarme wurden die Patienten im Verhältnis 2 (Relugolix) zu 1 (Leuprorelin) mithilfe des IWRS wie folgt stratifiziert zugeteilt:
		• Geografische Region:
		  ○ Europa oder
		  ○ Nord- und Südamerika oder
		  ○ Asien und die restlichen Regionen.
		• Vorhandensein eines metastasierten Prostatakarzinoms:
		  ○ Metastasiertes Prostatakarzinom diagnostiziert anhand lokaler Aufnahmen mittels Computertomografie, Magnetresonanztomografie oder Knochenscan im Bereich des Beckens zum Zeitpunkt der Baseline-Tag-1-Visite oder
		  ○ Kein Nachweis eines metastasierten Prostatakarzinoms durch lokale Aufnahmen (Metastasen in regionalen Lymphknoten wurden als N1 klassifiziert und somit als nicht metastasiert stratifiziert).
		• Alter bei Baseline:
		  ○ ≤ 75 Jahre alt oder
		  ○ > 75 Jahre alt.

9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Die Randomisierung wurde mithilfe des Randomisierungssystems IWRS entsprechend der in Item 8b aufgeführten Stratifizierungsfaktoren während der Baseline-Tag-1-Visite durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nachdem der Patient vom Prüfarzt aufgrund der Eingangsuntersuchung als geeigneter Proband für die Studie angesehen wurde und in die Studie eingeschlossen werden konnte, erstellten die Mitarbeiter des jeweiligen Studienzentrums eine Randomization Authorization Form, die alle Hauptteilnahmekriterien und die begleitende Medikation enthielt, und sendeten diese an den Sponsor, um die Anweisungen im Investigator Site File zu erhalten. Der Sponsor, der neben dem Medical Monitor ebenfalls ein zugeordnetes Mitglied des klinischen Durchführungsteams enthielt, beurteilte die Randomization Authorization Form und die anonymisierten Laborergebnisse der Eingangsuntersuchung. Bei einer Genehmigung wurde die Randomization Authorization Form des Patienten unterschrieben, der Genehmigung schriftlich zugestimmt und diese Zustimmung dem Studienzentrum übermittelt, sodass dort die Randomisierung vorgenommen werden konnte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein. b) Nein. c) Nein. Die primären und sekundären Endpunkte basierten auf den von einem Zentrallabor ermittelten und übermittelten Konzentrationen von Testosteron, PSA und FSH. Diese Daten ermöglichten die Einschätzung des Studienerfolgs durch objektive Messungen, die nicht durch das offene Studiendesign beeinflusst wurden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Relevanz.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es wurden drei unterschiedliche Studienpopulationen definiert: Die mITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studiendosis verabreicht bekommen haben. Dabei wurden die Behandlungsarme anhand der Randomisierung und nicht anhand des tatsächlich verabreichten Studienmedikaments charakterisiert. Dies unterschied die mITT-Population von der Safety-Population, bei der die Behandlungsarme aufgrund des tatsächlich verabreichten Studienmedikaments (an Tag 1) eingeteilt wurden. Bei der dritten vorab charakterisierten Studienpopulation handelte es sich um die Per-Protocol-Population, die aus den Teilnehmern der mITT-Population bestand, deren Studienbehandlung nicht gravierend vom Studienprotokoll abwich. Die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Per-Protocol-Population wird nicht analysiert, wenn sie > 95 % oder < 50 % der mITT-Population enthält. Die Per-Protocol-Population und die relevanten Teilgruppen der wichtigen Protokollabweichungen wurden vor der Datenbanksperre identifiziert. Bei der vorliegenden Studie unterschieden sich die Safety- und die mITT-Population nicht voneinander. Allerdings wurden bei beiden Populationen noch Untergruppen aufgrund der zusätzlichen Patienten des dritten Zusatzprotokolls definiert: • Safety- / mITT-Population: Beinhaltete alle Patienten, die im Rahmen des Originalprotokolls und des zweiten Zusatzprotokolls randomisiert worden sind und mindestens eine Studienmedikation verabreicht bekommen haben. Somit ist dies die Bezeichnung der Studienpopulation der primären Analyse. Mit der mITT-Population sollten alle Wirksamkeitsendpunkte mit Ausnahme des CRFS und der Testosteron-Endpunkte analysiert werden. Mit der Safety-Population sollten alle Sicherheitsanalyse durchgeführt werden. • Safety- / mITT-Population zur finalen Analyse: Beinhaltete alle Patienten die bis zum 31.07.2019 unter Zusatzprotokoll 3 randomisiert worden sind und mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. Mit dieser mITT-Population zur finalen Analyse sollte nur der CRFS-Endpunkt ausgewertet werden. Mit der Safety-Finale-Analyse-Population sollten alle Sicherheitsanalyse durchgeführt werden. • Safety- / mITT-metastasierter-Patient-Population: Beinhaltete alle Patienten der Finale-Analyse-Population, die an einem metastasierten Prostatakarzinom litten. Mit dieser mITT-metastasierter-Patient-Population sollte nur der CRFS-Endpunkt bei der finalen Analyse analysiert werden. Mit der Safety-metastasierter-Patient-Population sollten nur ausgewählte Sicherheitsanalysen durchgeführt werden. Dazu zählte das Gesamtüberleben, die Gesamtrate an UE, die Zusammenfassung der UE nach PT und die AE von klinischem Interesse. **Allgemeines** Wenn nicht anders angegeben, wurden die Analysen zur Bestimmung der Wirksamkeit mit der mITT-Population durchgeführt, wobei die randomisierte Behandlungszuordnung die Grundlage bildete und eine Stratifizierung anhand der Randomisierungs-Stratifizierungsfaktoren (geografische Region, Vorhandensein eines metastasierten Prostatakarzinoms und Alter bei Baseline) stattfand. Falls die Gruppe von Patienten hinsichtlich eines der individuellen Randomisierungs-Stratifizierungsfaktoren (beispielsweise des Vorhandenseins eines metastasierten Prostatakarzinoms) < 10 % der gesamten mITT-Population enthielt, wurde dieser Stratifizierungsfaktor für die stratifizierten Analysen nicht berücksichtigt. Zusätzlich sollten, falls < 15 Patienten in einer der 12 Strata vorhanden waren, die Stratifizierungsfaktoren „Vorhandensein von einem metastasierten Prostatakarzinom“ und „Alter bei Baseline“ in stratifzierten Analysen für robustere strata-adjustierte Abschätzungen des Behandlungseffekts herangezogen werden. Bei einer Abweichung von > 5 % zwischen dem IWRS und dem CRF bei einem Stratifizierungsfaktor sollte, wenn nicht anders spezifiziert, die Angabe des CRF für die primären Analysen verwendet werden und die im IWRS genannten Werte mithilfe einer Sensitivitätsanalyse untersucht werden. Im Falle einer Abweichung von > 5 % zwischen IWRS und CRF hinsichtlich des Stratifizierungsfaktors „Vorhandenseins eines metastasierten Prostatakarzinoms“ sollten die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom anhand des CRF anstelle des IWRS identifiziert werden. **Multiplizitätsadjustierung** Die Wirksamkeitsanalysen des ersten und der sekundären Hauptendpunkte sollten mit einem allgemeinen, zweiseitigen Typ-I-Fehlers von 0,05 erfolgen. Ein Test wurde als statistisch signifikant angesehen, wenn der zweiseitige, auf 4 Dezimalstellen gerundete p-Wert unter 0,05 betrug. Falls das Ergebnis der primären Endpunktanalyse das jeweilige Evaluationskriterium des primären Endpunkts erfüllt hat, erfolgte die Analyse der sekundären Hauptendpunkte zur Beibehaltung der gesamten versuchsbezogenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 für die Überprüfung der primären und sekundären Hauptendpunkte nach einer festgelegten Testreihenfolge. Alle p-Werte, die für Endpunkte außerhalb der Endpunkt-Testreihenfolge erhoben worden sind, wurden nicht hinsichtlich der Multiplizität adjustiert und ihr Nominalniveau betrug somit 0,05. **Primärer Endpunkt** Die anhaltende Kastrationsrate und somit eine Testosteronsuppression auf < 50 ng/dl, auf der beide Evaluationskriterien basieren, wurde für jeden Behandlungsarm mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das 95-%-KI für die Kaplan-Meier-Einschätzung wurde mit der exponentiellen Greenwood-Formel und einer Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion berechnet. Dabei wurden die Überlebensfunktionen, die ab Woche 5 Tag 1 (Tag 29) bis Woche 49 Tag 1 (Tag 337) erhoben wurden, geplottet und nach Behandlungsarm zusammengefasst. Die Serumkonzentration von Testosteron an Woche 5 Tag 1 konnte am angestrebten Tag 29 erhoben werden, wobei das Fenster der möglichen Zeitpunkte für die Visite von Tag 22 bis Tag 43 reichte. Falls mehr als ein Testergebnis für diesen Zeitraum vorlag, sollte das Ergebnis der Visite berücksichtigt werden, die näher an Tag 29 lag. Sollten 2 Ergebnisse den gleichen Abstand zu diesem angestrebten Zeitpunkt aufgewiesen habe, wurde das frühere Ergebnis für die Analyse der Testosteronkonzentration für Woche 5 Tag 1 verwendet. Generell wurden Patienten mit einem Testosteron-Testergebnis, das über dem Kastrationsniveau (≥ 50 ng/dl) lag, im Zeitraum von Woche 5 Tag 1 bis Woche 49 Tag 1 als Ereignis bei der Kaplan-Meier-Analyse gezählt. Die Zeit vom Datum der ersten Dosis bis zum Datum des ersten Ereignisses wurde dabei als Ereigniszeit gewertet. Patienten, die das Kastrationsniveau an Woche 5 Tag 1 nicht erreicht hatten, wurden als Ereignis für Woche 5 Tag 1 gewertet. Patienten, die vor Woche 5 Tag 1 die Studie abgebrochen hatten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Außerdem wurde bei Patienten mit einem fehlenden Testergebnis für Woche 5 Tag 1 ein Ereignis für diesen Zeitpunkt gezeichnet. Bei Patienten, die das Kastrationsniveau an Woche 5 Tag 1 erreicht hatten, wurden folgende Regeln für die Einschätzung der anhaltenden Kastrationsrate mithilfe der Kaplan-Meier-Analyse bei fehlenden Visiten aufgestellt und berücksichtigt. Die Zeit bis zum Ereignis oder eine Zensierung, je nachdem was eher auftrat, wurde für die Kaplan-Meier-Analyse berücksichtigt. a) Patienten, die eine oder mehrere aufeinander folgende Visiten verpasst hatten (und somit beispielsweise eine Lücke > 42 Tage bei den Visiten aufwiesen) und eine Testosteronkonzentration

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		über dem Kastrationsniveau unmittelbar nach der / den verpassten Visite(n) hatten, wurden als Ereignis für die erste Visite ohne Ergebnis gezählt; b) Patienten mit einer verpassten Visite, die unmittelbar vor und nach dieser fehlenden Visite ein Kastrationsergebnis aufwiesen, wurden als kastriert für diesen Zeitpunkt gezählt; c) Patienten, die zwei oder mehrere aufeinander folgende Visiten verpasst hatten (und somit beispielsweise eine Lücke > 70 Tage bei den Visiten aufwiesen) und eine Testosteronkonzentration auf Kastrationsniveau unmittelbar vor und nach den verpassten Visiten hatten, wurden nach dem letzten Testergebnis vor der Lücke zensiert. Anmerkung: Eine Lücke von 70 Tagen bei zwei verpassten Visiten ergab sich aus dem Abstand von zwei geplanten Visiten (8 Wochen) und dem Zeitfenster für die Visiten, das laut Protokoll 7 Tage für jede geplante Visite und somit 2 Wochen als Zeitfenster bei zwei Visiten umfasst hat. Eine Lücke von 42 Tagen bei einer verpassten Visite ergab sich aus dem Abstand von 4 Wochen zwischen den Visiten und dem laut Protokoll erlaubten Zeitfenster von 7 Tagen für jeden einzelnen Visitentermin. Andernfalls wurden die Patienten für den letztmöglichen Termin vor den Follow-up-Visiten zensiert. Dies galt auch für Patienten, die die Studie aus Gründen abgebrochen haben, die unabhängig vom Nicht-Kastrationsniveau waren. Wenn die genannten Zensierungsregeln bei einem Patienten mit mehreren Fällen angewandt wurden, wurde das Datum der ersten Zensierung aufgrund einer verpassten Visite als Datum der Zensierung verwendet. Zusätzlich wurden Patienten, die eine Therapie mit einem Wirkstoff, bei dem eine testosteronsenkende Wirkung beschrieben ist, begonnen haben, für das Datum der letzten Testosteronmessung vor Beginn dieser Therapie zensiert. Je nach Zeitpunkt des Auftretens wurde die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung mithilfe der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst. Sollte der Zeitpunkt des Ereignisses oder der Zensierung nach Tag 337 liegen, wurde Tag 337 als Ereignis- oder Zensierungszeitpunkt gewählt. Für Hypothese 1 wurde die Schätzung der kumulierten Wahrscheinlichkeit der Testosteronsuppression auf < 50 ng/dl zu Woche 49 Tag 1 (Tag 337) sowohl für den Relugolix- als auch für den Leuprorelin-Behandlungsarm mittels eines 95-%-KI dargestellt. Für Hypothese 2 wurde der Unterschied der Behandlungen hinsichtlich der kumulierten Wahrscheinlichkeit der Testosteronsuppression auf < 50 ng/dl zu Woche 49 Tag 1 (Tag 337) zwischen Relugolix und Leuprorelin mittels eines 95-%-KI dargestellt. Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um eine Robustheit der primären Analyse für die Evaluationskriterien 1 und 2 zu erlangen. Bei der ersten Sensitivitätsanalyse wurden die Analysen für den primären Endpunkt mit der Per-Protocol-Population anstelle der mITT-Population durchgeführt. Bei der zweiten Sensitivitätsanalyse wurden ergänzend zu den allgemeinen Zensierungsregelungen alle Patienten an Tag 1 zensiert, die während des Behandlungszeitraums der Studie andere Medikamente und / oder pflanzliche Präparate, die die Testosteronkonzentration beeinflussen könnten, genommen haben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten, die mindestens 2 aufeinanderfolgende Visiten nach Woche 5 Tag 1 verpasst haben, wurden bei der dritten Sensitivitätsanalyse als Ereignis unmittelbar nach dem Tag der letzten wahrgenommenen Visite gezählt. Für die vierte Sensitivitätsanalyse sollte zur Einschätzung des Einflusses einer verzögerten Testosteronsuppression auf Kastrationsniveau die Analyse des primären Endpunkts wiederholt werden, wobei Patienten, die das Kastrationsniveau zum Zeitpunkt Woche 5 Tag 1 nicht erreicht haben, an Woche 5 Tag 1 zensiert wurden. **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte** Die sekundären Hauptendpunkte wurden in einer bestimmten Reihenfolge für die jeweiligen Zulassungsbehörden ausgewertet, wobei der einzige Unterschied zwischen der amerikanischen und allen anderen Zulassungsbehörden darin bestand, dass für die amerikanische Zulassungsbehörde erst das Evaluationskriterium 1 für den primären Endpunkt analysiert wurde und danach das Evaluationskriterium 2. Alle anderen Zulassungsbehörden berücksichtigten lediglich dieses zweite Kriterium. Anschließend wurden die Endpunkte nach der festgelegten Reihenfolge „Kastrationsrate an Tag 4“, „Kastrationsrate an Woche 3 Tag 1“, „bestätigte PSA-Ansprechrate an Woche 3 Tag 1“, „profunde Kastrationsrate an Woche 3 Tag 1“, „FSH-Konzentration an Woche 25 Tag 1“, „CRFS in Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom“, „CRFS in Patienten mit oder ohne metastasiertem Prostatakarzinom“ und abschließend „Zeit bis zum Wiederanstieg der Testosteronkonzentration im 90-Tage-Follow-Up“ getestet. Dies diente der Kontrolle der versuchsbezogenen Irrtumswahrscheinlichkeit bei einer zweiseitigen Typ-I-Fehlerrate von 0,05 bei den primären und sekundären Endpunkten. Die Endpunkte „CRFS“ und „Zeit bis zum Wiederanstieg der Testosteronkonzentration auf 280 ng/dl im 90-Tage-Follow-up“ sollten bei der finalen Analyse nur getestet werden, wenn die in der Testreihenfolge davorliegenden Endpunkte ein statistisches Signifikanzniveau bei der primären Analyse erreicht haben. Diese vorrangigen Endpunkte sollten in der finalen Analyse hinsichtlich der deskriptiven Statistik nicht aktualisiert werden, da diese Endpunkte bereits zum Datenschnitt der primären Analyse formell für die vorliegende Studie getestet wurden. Bei der finalen Analyse sollte nur der CRFS-Endpunkt sowohl in der gesamten mITT-Population der finalen Analyse als auch in der mITT-Population ausschließlich mit metastasiertem Prostatakarzinom analysiert werden. Nur bei einem statistisch signifikanten Ergebnis dieser beiden Analysen sollte anschließend der Endpunkt „Wiederanstieg der Testosteron-konzentration“ mit der mITT-Population der primären Analyse ausgewertet werden. **Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte** <u>Kastrationsrate und profunde Kastration an Tag 4 und Woche 3 Tag 1</u> Die Kastrationsrate an Tag 4 und Woche 3 Tag 1 (z. B. Tag 15) als sekundäre Hauptendpunkte wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Berechnung basierte auf der Zeit bis zur ersten Testosteronkastration, definiert als Zeit von dem Datum der ersten Dosis bis zum Datum der initialen Testosteronsuppression auf < 50 ng/dl. Die Kaplan-Meier-Methode berücksichtigte dabei Folgendes: • Patienten mit einer initialen Testosteronsuppression auf < 50 ng/dl wurden als Ereignis zum Zeitpunkt der initialen Suppression

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		angesehen. • Patienten ohne Testosteronsuppression auf < 50 ng/dl wurden bei der letztmöglichen Visite vor den Follow-up-Visiten zensiert. Die kumulierte Inzidenzkurve der Zeit bis zur ersten Testosteron-suppression auf < 50 ng/dl wurde für jeden Behandlungsarm geplottet und zusammengefasst. Die Kastrationsraten an Tag 4 und an Woche 3 Tag 1 basierten auf der kumulierten Inzidenzkurve der Zeit bis zur ersten Testosteronkastration und wurden mithilfe eines 95-%-KI geschätzt. Behandlungsunterschiede zwischen Relugolix und Leuprorelin hinsichtlich der Kastrationsrate an Tag 4 und an Woche 3 Tag 1 wurde analog zum primären Endpunkt mithilfe eines 95-%-KI geschätzt. Außerdem erfolgte ein stratifizierter Test mittels einer Log-Log-Transformation der Unterschiede zwischen den kumulierten Inzidenzkurven zu den festgelegten Zeitpunkten. Die Auswertung der profunden Kastrationsrate an Tag 4 und Woche 3 Tag 1 erfolgte wie zuvor beschrieben mit der einzigen Änderung, dass das Testosteronsuppressions-Kriterium < 20 ng/dl anstelle von < 50 ng/dl betrug. Die profunde Kastrationsrate an Woche 3 Tag 1 stellte einen der sekundären Hauptendpunkte dar. Dieser Endpunkt wurde durch den Vergleich von Relugolix und Leuprorelin mittels stratifizierter Teststatistik erhoben. <u>Anhaltende profunde Kastrationsrate</u> Die Kaplan-Meier-Methode wurde bei der anhaltenden profunden Kastrationsrate analog zur Analyse der Kastrationsrate angewandt, wobei sich lediglich die Testosteronkonzentration von < 50 ng/dl auf < 20 ng/dl verringerte. Bei der Analyse der anhaltenden profunden Kastrationsrate von Woche 25 Tag 1 bis Woche 49 Tag 1 konnte die Testosteron-Serumkonzentration für Woche 25 Tag 1 an Tag 169 mit einem Zeitfenster für die Visite von Tag 156 bis Tag 183 erfolgen. Falls mehr als ein Testergebnis für dieses Zeitfenster vorlag, wurde das Ergebnis berücksichtigt, das zeitlich näher an Tag 169 erhoben wurde. Wiesen zwei Ergebnisse den gleichen Abstand zu Tag 169 auf, wurde das Ergebnis der früheren Visite verwendet. Alle Testosteron-Testergebnisse, die zwischen Woche 25 Tag 1 und Woche 49 Tag 1 über dem profunden Kastrationsniveau (≥ 20 ng/dl) lagen, wurden als Ereignis bei der Kaplan-Meier-Methode angesehen. Für Patienten, die bis zu Woche 25 Tag 1 kein profundes Kastrations-niveau erreicht hatten, wurde ein Ereignis für Woche 25 Tag 1 notiert. Patienten, die vor Woche 25 Tag 1 die Studie abgebrochen haben, wurden zu Woche 25 Tag 1 zensiert. Außerdem wurde bei Patienten ohne Testosteronmessung an Woche 25 Tag 1 ein Ereignis für diesen Zeitpunkt gezählt. Bei Patienten, die das profunde Kastrationsniveau an Woche 25 Tag 1 erreicht hatten, wurden folgende Regeln zur Schätzung der profunden Kastrationsrate mittels der Kaplan-Meier-Analyse bezüglich des Umgangs fehlender Visiten befolgt. Bei der Kaplan-Meier-Analyse wurde abhängig davon, was zuerst auftrat, entweder die Zensierung oder die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses berücksichtigt. a) Patienten, die eine oder mehrere aufeinanderfolgende Visiten verpasst hatten (z. B. Lücke zwischen den Visiten > 42 Tage) und einen nichtprofunden Testosteronwert unmittelbar nach der / den verpassten Visite(n) aufwiesen, wurden als Ereignis für den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeitpunkt der ersten fehlenden Visite angesehen; b) Bei Patienten mit einer verpassten Visite, die unmittelbar vor und nach der verpassten Visite profund kastriert waren, wurde dieser Zustand auch für den Zeitpunkt der verpassten Visite angenommen; c) Patienten mit mindestens 2 aufeinanderfolgenden verpassten Visiten (z. B. einer Lücke zwischen den Visiten > 70 Tage), die unmittelbar vor und nach den verpassten Visiten eine profunde Kastration aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Testosteronmessung vor der Visitenlücke zensiert. <u>PSA-Ansprechrate an Woche 3 Tag 1 und Woche 5 Tag 1</u> Der Anteil der Patienten mit einer PSA-Reduktion von Baseline zu Woche 3 Tag 1 und Woche 5 Tag 1 wurde anhand eines exakten 95-%-KI zusammengefasst. Patienten ohne PSA-Messung an Woche 3 Tag 1 und Woche 5 Tag 1 wurden als Non-Responder angesehen. Die folgenden 2 Kriterien wurden als PSA-Reduktion angesehen: • > 50%ige Reduktion von Baseline; • > 90%ige Reduktion von Baseline. Beim bestätigten PSA-Ansprechen an Woche 3 Tag 1 handelte es sich um einen der sekundären Hauptendpunkte und dieser Endpunkt wurde als > 50%ige Reduktion der Baseline-PSA-Konzentration an Woche 3 Tag 1 und zur Bestätigung an Woche 5 Tag 1 definiert. Der Vergleich der beiden Behandlungen Relugolix und Leuprorelin erfolgte mithilfe des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Außerdem wurden die Veränderungen von Baseline zu Woche 3 Tag 1 und zu Woche 5 Tag 1 der PSA-Konzentration zusammengefasst. <u>Unbekannte PSA-Rate an Woche 25 Tag 1</u> Der Anteil der Patienten mit einer PSA-Konzentration von < 0,02 ng/ml an Woche 25 Tag 1 wurde nach Behandlungsarm anhand eines exakten 95-%-KI zusammengefasst. Patienten ohne einen PSA-Wert für diesen Zeitpunkt wurden als Non-Responder angesehen. <u>Zeit bis zum Wiederanstieg der Testosteronkonzentration</u> Die Testosteronkonzentration wurde in ca. 100 Patienten im Relugolixarm und ca. 50 Patienten im Leuprorelinarm, die die 48-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen hatten und keine alternative ADT in den folgenden 12 Wochen begonnen haben, während eines 90-tägigen Follow-up innerhalb der primären Analyse untersucht. Die Patienten wurden zur letzten Follow-up-Visite oder, falls dies davor stattfand, zum Beginn einer Behandlung mit bekanntem Testosteron-senkendem Effekt zensiert. Die Zeit bis zum Wiederanstieg der Testosteronkonzentration wurde mit der Kaplan-Meier-Methode für die 3 folgenden Grenzwerte zusammengefasst: • ≥ 50 ng/dl; • Über der Baseline-Konzentration oder 280 ng/dl; • Über 280 ng/dl (als einer der hauptsächlichen sekundären Endpunkte). Die kumulierte Inzidenz der Zeit bis zum Wiederanstieg der Testosteronkonzentration bei den 30-Tage-, 60-Tage und 90-Tage-Follow-up-Visiten wurde für jeden Behandlungsarm mithilfe des 95-%-KI geschätzt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Der Unterschied hinsichtlich der kumulierten Inzidenz der Zeit bis zum Wiederanstieg der Testosteronkonzentration auf 280 ng/dl wurde mithilfe eines unstratifizierten Tests und einer Log-Log-Transformation der Unterschiede bei der 90-Tage-Follow-up-Visite analysiert. <u>Zeit bis zur PSA-Progression</u> Patienten mit einer bestätigten PSA-Progression wurden zur letztmöglichen PSA-Messung vor den Follow-up-Visiten zensiert. Als Sensitivitätsanalyse wurden die Patienten abhängig davon, was zuerst auftrat, zur letztmöglichen PSA-Messung vor den Follow-up-Visiten oder dem Zeitpunkt des Beginns einer Behandlung, die die PSA-Konzentration beeinflussen und verändern kann, zensiert. Die Zeit bis zur PSA-Progression wurde definiert als Zeitspanne zwischen der ersten verabreichten Dosis der Studienmedikation und dem Datum der initialen PSA-Progression, wobei diese darauffolgend überprüft wurde. Der Endpunkt wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode analysiert und der Vergleich zwischen den Behandlungen erfolgte durch die Berechnung des HR mithilfe des Cox-Proportional-Hazard-Modells. <u>Kastrationsresistenzfreies Überleben</u> Dieser sekundäre Hauptendpunkt sollte nur innerhalb der finalen Analyse ausgewertet werden, wobei die PSA-Ergebnisse und die Todesfälle der Follow-up-Visiten von der Analyse ausgeschlossen wurden. Das CRFS wurde definiert als Zeitspanne zwischen der ersten verabreichten Dosis der Studienmedikation und abhängig davon, was zuerst stattfand, dem Auftreten einer PSA-Progression trotz Kastration bzw. Tod jeglicher Ursache. Eine bestätigte PSA-Progression, die vor der Erhöhung der Testosteronkonzentration nachgewiesen wurde, oder eine Zensierung aufgrund des Testosterons wurde als Ereignis gewertet. Patienten wurden abhängig davon, was zuerst auftrat, zur letzten PSA-Messung vor den Follow-up-Visiten, zum Datum der Zensierung bei Testosteron oder zum Datum der Erhöhung der Testosteronkonzentration zensiert. Für eine Sensitivitätsanalyse sollten die Patienten abhängig davon, was zuerst auftrat, zur letzten PSA-Messung vor den Follow-up-Visiten, zum Datum der Zensierung bei Testosteron, zum Datum der Erhöhung der Testosteronkonzentration oder dem Zeitpunkt des Therapiebeginns mit einem Androgenrezeptor-Inhibitor (z. B. Enzalutamid) zensiert werden. Das CRFS sollte mittels der Kaplan-Meier-Methode analysiert werden. Der Vergleich zwischen den Behandlungen erfolgte durch die Berechnung des HR mithilfe des Cox-Proportional-Hazard-Modells und der p-Wert wurde durch einen unstratifizierten Log-Rank-Test bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom und durch einen stratifizierten Log-Rank-Test bei der Gesamtpopulation ermittelt. Die Proportionalität der Überlebenskurven bei den beiden Behandlungsarmen wurde erhoben. Die CRFS-Rate an Woche 49 Tag 1 (Tag 337) wurde mithilfe eines 95-%-KI geschätzt. **Gesamtüberleben** Das Gesamtüberleben wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Todeszeitpunkt vor dem Datenbankschluss. Die Kaplan-Meier-Methode wurde zur Beschreibung der Überlebensverteilung der beiden Behandlungsarme verwendet. Die Patienten wurden zum Datum des letzten Kontakts vor dem Datenbankschluss zensiert, sofern bekannt ist, dass der Patient vor dem Datenbankschluss am Leben war. **Patient Reported Outcome** Alle Fragebögen zum Patient Related Outcome (PRO)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25 und EQ-5D) wurden an Tag 1, Woche 5, Woche 13, Woche 25, Woche 37, Woche 49 und dem 30-Tage-Safety-Follow-up erhoben. Bei Patienten des Follow-ups zur Untersuchung des Wiederanstiegs der Testosteronkonzentration wurden die Fragebögen ebenfalls beim 60-Tage- und 90-Tage-Safety-Follow-up erhoben. <u>EORTC QLQ-C30 und QLQ-PR25</u> Bei allen Skalen war die erhobene Punktzahl der Mittelwert der einzelnen der Komponenten, wobei nur die Komponenten mit vorhandenem Wert berücksichtigt wurden. Eine Voraussetzung zur Berechnung der erhobenen Punktzahl bei Mehrkomponenten-Skalen war, dass für mindestens die Hälfte der Einzelkomponenten eine Antwort vorlag. Andernfalls wurde die betreffende erhobene Punktzahl als fehlend eingetragen. Bei Einzelkomponenten-Skalen wurde keine erhobene Punktzahl eingetragen, wenn eine Antwort für die Komponente fehlte. Die erhobenen Punktzahlen wurden durch lineare Transformation zur finalen Punktzahl im Wertebereich von 0 bis 100 umgerechnet. Die Punktzahlen und die Änderungen von Baseline wurden für jede Skala bei jeder Visite und für jeden Behandlungsarm zusammengefasst. Für jede Skala wurde ein gemischtes Modell verwendet, das wiederholte Messungen mit den Baselinewerten, Behandlungen, Visiten, Randomisierungs-Stratifizierungsfaktoren (nach BioClinica Express, falls die Diskrepanz zwischen IWRS und CRF > 5 % sein sollte) und Interaktionen bei der Behandlung während der Visite als fixierte Effekte verwendete. Änderungen von Baseline für jede Skala und für jeden Patienten bei jeder Visite wurde als abhängige Variable eingeschlossen. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde bei diesem gemischten Effektmodell verwendet. Das kleinste Quadrat bedeutete beim gemischten Modell, dass die verwendeten wiederholten Messungen von jedem Behandlungsarm bei jeder Visite zur Verfügung stehen. <u>EQ-5D</u> Der EQ-5D besteht aus einem deskriptiven EQ-5D und der EQ-5D VAS. Bei dem deskriptiven EQ-5D sollte für jede Dimension nur eine Antwort vorhanden sein. Falls mehr als ein Kästchen angekreuzt wurde, sollte dieser Wert als fehlend notiert werden. Für jede Dimension sollte der Wert und das Ausmaß der Verbesserung nach Level oder zumindest ein Level getrennt nach Behandlung und für jede einzelne Visite tabellarisch aufgetragen werden. Der Nenner für die Veränderung basierte auf der Anzahl der Patienten, für die ein Wert für die Dimensionen bei Baseline aufwiesen. Bei der EQ-5D VAS wurde bei einer Abweichung zwischen der Eintragung des Wertes auf der 20-cm-Skala und in das Kästchen die Zahl, die in das Kästchen geschrieben wurde, berücksichtigt. Die vorhandenen EQ-5D-VAS-Werte inklusive der 25. und 75. Perzentile wurden für jede Visite nach Behandlungsarm zusammengefasst. **Sicherheit** Wenn es nicht anders spezifiziert wurde, wurden die Sicherheitsanalysen mit der Safety-Population durchgeführt. Die UE wurden innerhalb des Zeitraums von der Einnahme der ersten Studiendosis bis zum Safety-Follow-up und somit ca. 30 Tage nach dem Studienbehandlungszeitraum erfasst. Sollte innerhalb der Zeitspanne des Safety-Follow-ups eine Behandlung mit einem in der Prüfung befindlichen Wirkstoff oder eine hormonelle Therapie begonnen oder ein operativer Eingriff stattgefunden haben, so gilt das Datum des Beginns dieser Interventionen als Ende des Beobachtungszeitraums hinsichtlich der UE. Dem Prüfarzt berichtete SUE, die nach dem Safety-Follow-up auftraten, sollten dem Sponsor

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		weitergeleitet werden, wenn der Prüfarzt das Ereignis der Studienbehandlung zugeordnet hatte. Die Intensität aller durch die Behandlung verursachten UE wurde durch den Prüfarzt auf Grundlage des NCI CTCAE v4.03 beurteilt. Außerdem wurden die UE in PT und SOC anhand MedDRA 22.0 oder höher kodiert.
		Mit der Behandlung im Zusammenhang stehende UE wurden definiert als alle UE, die nach der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation und vor dem Ende des Beobachtungszeitraums für die UE auftraten. Eine Ausnahme bildeten die schweren Nebenwirkungen.
		Die Zusammenfassungen der UE sollten, sofern nicht anders spezifiziert, die mit der Behandlung zusammenhängenden UE abbilden.
		Tabellarische Zusammenfassungen mit der Anzahl und dem Anteil an Patienten wurden für folgende UE erstellt:
		• UE-Überblick.
		• Alle UE
		  ○ Nach SOC und PT.
		  ○ Nach absteigender Häufigkeit der PT.
		  ○ Nach SOC, PT und maximaler Intensität.
		  ○ Die nach Meinung des Prüfarztes direkt mit der Studienbehandlung in Verbindung stehen nach SOC und PT.
		• UE mit Grad 3 oder höher
		  ○ Nach SOC und PT.
		  ○ Nach absteigender Häufigkeit der PT.
		  ○ Die nach Meinung des Prüfarztes direkt mit der Studienbehandlung in Verbindung stehen nach SOC und PT.
		• UE, die zur Absetzung der Studienmedikation führten
		  ○ Nach SOC und PT.
		  ○ Nach absteigender Häufigkeit der PT.
		• UE, die zur Unterbrechung der Studienmedikation führten
		  ○ Nach SOC und PT.
		  ○ Nach absteigender Häufigkeit der PT.
		• UE, die zu zum Tod führten
		  ○ Nach absteigender Häufigkeit der PT.
		• SUE
		  ○ Nach SOC und PT.
		  ○ Nach absteigender Häufigkeit der PT.
		  ○ Nach SOC; PT und maximaler Intensität.
		  ○ Nach SOC, PT und dem Zusammenhang mit der Studienmedikation.
		• UE von klinischem Interesse (Alanin-Aminotransferase oder Aspartat-Aminotransferase ≥ 3 × über dem Normalbereich)
		  ○ Nach absteigender Häufigkeit der PT.
		  ○ Nach SOC, PT und maximaler Intensität.
		Zusätzlich sollten die folgenden UE-Kategorien nach absteigender Frequenz der PT zusammengefasst werden:
		1. Kategorie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verlust der Knochenmineraldichte Suchkriterien Osteoporose / Osteopenie SMQ (broad) sowie alle PT, die die Begriffe „Fraktur“ enthielten, wobei die Begriffe „Zahnabbruch“ und „Penisfraktur“ ausgeschlossen wurden 2. Kategorie QTc-Verlängerung Suchkriterien Torsades de Pointes / QT-Verlängerung SMQ (narrow) 3. Kategorie Anstieg der hepatischen Transaminasen Suchkriterien Medikamentenbedingte Lebererkrankung SMQ (narrow) 4. Kategorie Auswirkungen auf den Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel Suchkriterien Dyslipidämie SMQ (broad) und Hyperglyzämie / Neuauftreten von Diabetes Mellitus SMQ (narrow) 5. Kategorie Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse Suchkriterien a) MACE = Myokardinfarkt SMQ (broad), Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen SMQ (broad) sowie Tod jeglicher Ursache; b) Ischämische Herzerkrankung = ischämische Herzerkrankung SMQ (broad) 6. Kategorie Vasomotorische Symptome Suchkriterien Umfasste die 5 PT Hyperhidrose, Hitzegefühl, Hitzewallung, Nachtschweiß und Gesichtsrötungen 7. Kategorie Gemütsstörungen Suchkriterien Depression und Suizid / Selbstverstümmelung SMQ (broad) 8. Kategorie Überempfindlichkeit Suchkriterien Überempfindlichkeit SMQ (narrow).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Konsistenz des Behandlungseffekts auf den primären Endpunkt zur Überprüfung der Wirksamkeit für alle wichtigen klinischen Subgruppen wurde mittels präspezifizierter Subgruppenanalysen überprüft. Die Testosteronkastrationsraten zum Zeitpunkt Woche 49 Tag 1 (Tag 337) für den Relugolix-Behandlungsarm und ihr 95-%-KI wurde in einem Forest Plot dargestellt. Ebenso sollte die Differenz der Testosteronkastrationsraten zu diesem Zeitpunkt zwischen dem Relugolix- und dem Leuprorelin-Behandlungsarm und ihrer 95-%-KI in einem Forest Plot gezeigt werden. Folgende Subgruppen wurden präspezifiziert: • Geografische Region: Nord- und Südamerika vs. Europa vs. Asien und die restliche Welt); • Geografische Region: Nordamerika vs. Andere Regionen; • Geografische Region: Asien (Japan, Korea, China und Taiwan) vs. Andere Regionen;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ethnie: Hispanisch oder Latino vs. Nichthispanisch oder Nichtlatino; • Vorhandensein eines metastasierten Prostatakarzinoms (Einschätzung nach IWRS): Ja vs. Nein; • Vorhandensein eines metastasierten Prostatakarzinoms (Einschätzung nach CRF, wenn die Abweichung zum IWRS größer als 5 % beträgt): Ja vs. Nein; • Alter: ≤ 75 Jahre vs. > 75 Jahre; • Abstammung: Weiß vs. Schwarz / Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere); • Präsentation des klinischen Krankheitszustands: Biochemisches oder klinisches Rezidiv vs. Neudiagnostiziertes metastasiertes Prostatakarzinom vs. Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom; • Gleason-Score zu Studienbeginn: < 8 vs. ≥ 8; • Testosteronkonzentration bei Baseline: < 250 ng/dl vs. ≥ 250 ng/dl; • PSA-Konzentration bei Baseline: < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml. Zusätzlich sollten die Testosteron-Kastrationsraten zum Zeitpunkt Woche 49 Tag 1 (Tag 337) für die beiden unterschiedlichen Leuprorelin-Dosierungen (22,5 mg vs. 11,25 mg) sowie die dazugehörigen 95-%-KI im Leuprorelin-Behandlungsarm separat berechnet und gezeigt werden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Primäre Analyse: Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie HERO – Primäre Analyse (Abbildung 4-155). Finale Analyse: Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie HERO – Finale Analyse (Abbildung 4-156).
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Angaben zur Anzahl der Studienteilnehmer der primären Analyse: a) Randomisiert: • Relugolix: 624 • Leuprorelin: 310 b) Behandlung erhalten: • Relugolix: 622 • Leuprorelin: 308 c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: • Relugolix: 622 • Leuprorelin: 308 Angaben zur Anzahl der Studienteilnehmer der finalen Analyse: a) Randomisiert: • Relugolix: 719 • Leuprorelin: 359 b) Behandlung erhalten: • Relugolix: 717 • Leuprorelin: 357 c) Eine Analyse des primären Zielkriteriums war mit diesen Studienteilnehmern nicht vorgesehen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Primäre Analyse: Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie HERO – Primäre Analyse (siehe Abbildung 4-155). Finale Analyse: Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie HERO – Finale Analyse (siehe Abbildung 4-156).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 18.04.2017 randomisiert und erhielt an diesem Tag ebenfalls die erste Dosis der Studienmedikation. Der letzte Patient der finalen Analyse beendete die Studie am 05.08.2020. Der Datenbankschluss der finalen Analyse war der 23.09.2020.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete am 26.11.2021, da die im Studienbericht und in den Zusatzprotokollen beschriebene Anzahl an Patienten der jeweiligen Studienpopulationen eingeschlossen worden sind und die Studie beendet haben.

[a] nach CONSORT 2010

ADT: Androgendeprivationstherapie; AUC: Area Under the Curve; BMI: Body-Mass-Index; CRF: Case Report Form; CRFS: Castration Resistance-Free Survival; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: EuroQol-5-Dimension; fHSPC: fortgeschrittenes, hormonsensitives Prostatakarzinom; FSH: Follikel-stimulierendes Hormon; GnRH: Gonadoliberin (Gonadotropin Releasing Hormone); HR: Hazard Ratio; IWRS: Interactive Voice / Web Recognition System; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; NCI: National Cancer Institute; PRO: Patient Reported Outcome; PSA: prostataspezifisches Antigen; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 4-155: Patientenfluss der Studie HERO – Primäre Analyse nach [44]

Abbildung 4-156: Patientenfluss der Studie HERO – Finale Analyse nach [40]

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HERO (MVT-601-3201)

Studie: HERO (MVT-601-3201)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report MVT-601-3201 HERO: A Multinational Phase 3 Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men with Advanced Prostate Cancer Version "Primäre Analyse" vom 26.03.2020	CSR-primär [44]
Clinical Study Report MVT-601-3201 HERO: A Multinational Phase 3 Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men with Advanced Prostate Cancer Version "Finale Analyse" vom 14.01.2021	CSR-final [40]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-III-Studie.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Das Interactive Web Response System wurde zur Randomisierung der Patienten verwendet.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-III-Studie. Das Interactive Web Response System wurde zur Randomisierung der Patienten verwendet.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-III-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-III-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der ergebnisunabhängigen Berichterstattung und fehlender sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft. Das offene Studiendesign erhöht nur bei den Endpunkten, die mittels Fragebögen und somit subjektiv erhoben wurden, das Verzerrungspotenzial. Dies wird bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene aber nicht auf Studienebene berücksichtigt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität – Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-III-Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips und der ergebnisunabhängigen Berichterstattung dieses Endpunkts allein wurde das Verzerrungspotenzial der Studie HERO für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als niedrig bewertet. Durch die zweifelsfreie Feststellung des Ereignisses beeinflusst das offene Studiendesign nicht das Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Mortalität / Morbidität – MACE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips und der ergebnisunabhängigen Berichterstattung dieses Endpunkts allein wurde das Verzerrungspotenzial der Studie HERO für den Endpunkt „MACE“ als niedrig bewertet. Durch die zweifelsfreie Feststellung der Ereignisse beeinflusst das offene Studiendesign nicht das Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Morbidität – Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studie HERO als hoch einzustufen, da die Kenntnis über die Studienmedikation Einfluss auf die subjektiven Einschätzungen der Patienten über ihren Gesundheitszustand haben kann. Obwohl das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, es keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt und auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, identifiziert werden konnte, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Morbidität – Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-C30)“ ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studie HERO als hoch einzustufen, da die Kenntnis über die Studienmedikation Einfluss auf die subjektiven Einschätzungen der Patienten über ihren Gesundheitszustand haben kann. Obwohl das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, es keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt und auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, identifiziert werden konnte, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Morbidität – Symptomatik (EORTC QLQ-PR25)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-PR25)“ ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studie HERO als hoch einzustufen, da die Kenntnis über die Studienmedikation Einfluss auf die subjektiven Einschätzungen der Patienten über ihren Gesundheitszustand haben kann. Obwohl das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, es keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt und auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, identifiziert werden konnte, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-PR25)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Morbidität (supportive Endpunkte) - Testosteronkonzentration

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips und der ergebnisunabhängigen Berichterstattung dieses Endpunkts allein wurde das Verzerrungspotenzial der Studie HERO für den Endpunkt „Testosteronkonzentration“ als niedrig bewertet. Da es sich bei der Testosteronkonzentration um einen Laborparameter handelt, beeinflusst das offene Studiendesign nicht das Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Morbidität (supportive Endpunkte) – PSA-Ansprechrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips und der ergebnisunabhängigen Berichterstattung dieses Endpunkts allein wurde das Verzerrungspotenzial der Studie HERO für den Endpunkt „PSA-Ansprechrate“ als niedrig bewertet. Da es sich bei der Testosteronkonzentration um einen Laborparameter handelt, beeinflusst das offene Studiendesign nicht das Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-III-Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studie HERO als hoch einzustufen, da die Kenntnis über die Studienmedikation Einfluss auf die subjektiven Einschätzungen der Patienten über ihren Gesundheitszustand haben kann. Obwohl das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, es keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt und auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, identifiziert werden konnte, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-III-Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25)“ ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studie HERO als hoch einzustufen, da die Kenntnis über die Studienmedikation Einfluss auf die subjektiven Einschätzungen der Patienten über ihren Gesundheitszustand haben kann. Obwohl das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, es keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt und auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, identifiziert werden konnte, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips und der ergebnisunabhängigen Berichterstattung dieses Endpunkts allein wurde das Verzerrungspotenzial der Studie HERO für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ als niedrig bewertet. Durch die zweifelsfreie Feststellung der Ereignisse beeinflusst das offene Studiendesign nicht das Verzerrungspotenzial.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: