Relugolix (Prostatakarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A22-108 Version: 1.1 Stand: 01.03.2023 IQWiG-Berichte – Nr. 1496

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Relugolix (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.10.2022

Interne Projektnummer

A22-108

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Udo Ehrmann.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Der Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Charlotte Guddat
- Maximilian Kind
- Marco Knelangen
- Petra Kohlepp
- Regine Potthast
- Volker Vervölgyi
- Pamela Wronski

Schlagwörter

Relugolix, Prostatatumoren, Nutzenbewertung, NCT03085095

Keywords

Relugolix, Prostatic Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03085095

Inhaltsverzeichnis

Seite

1 Hintergrund ... 1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet ... 1
1.2 Verlauf des Projekts ... 1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung ... 2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments ... 2
1.5 Änderung im Vergleich zu Version 1.0 ... 3
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ... 4
Teil I: Nutzenbewertung ... I.1
Teil II: Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie ... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Relugolix ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Relugolix ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Relugolix gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.10.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die

entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

1.5 Änderung im Vergleich zu Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 01.03.2023 ersetzt die Version 1.0 der Dossierbewertung vom 12.01.2023. Folgende Änderung ist in der Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

In den Abschnitten I 3.1.2.1 und I 3.1.2.2 wurde die Gabe einer Dosierung von 11,25 mg Leuprorelin fälschlicherweise als nicht zulassungsgemäß beschrieben. Neben einer Dosierung von 22,5 mg ist Leuprorelin jedoch in Deutschland auch in einer Dosierung von 11,25 mg zugelassen. In Abschnitt I 3.1.2.1 wurde dies bei der Studienbeschreibung und in Abschnitt I 3.1.2.2 im Textabschnitt „Anmerkung zur Leuprorelin-Dosierung in der relevanten Teilpopulation“ entsprechend korrigiert. Die entsprechende Anpassung wurde auch in der Kurzfassung in Abschnitt I 1 vorgenommen.

Die Änderung hat keine Auswirkung auf das Fazit der Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	**Frage 1**	**Frage 2**	**Frage 3**	**Frage 4**	**Frage 5**	**Frage 6**	**Frage 7**
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer

Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinprodukthersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinprodukthersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

Seite

I Tabellenverzeichnis I.4
I Abbildungsverzeichnis I.5
I Abkürzungsverzeichnis I.7
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung I.8
I 2 Fragestellung I.17
I 3 Fragestellung 2: Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt I.20
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool I.20
I 3.1.1 Eingeschlossene Studie I.21
I 3.1.2 Studiencharakteristika I.21
I 3.1.2.1 Studiendesign I.24
I 3.1.2.2 Relevante Teilpopulation I.25
I 3.1.2.3 Datenschnitte I.27
I 3.1.2.4 Geplante Dauer der Nachbeobachtung I.27
I 3.1.2.5 Charakterisierung der relevanten Teilpopulation I.28
I 3.1.2.6 Angaben zum Studienverlauf I.30
I 3.1.2.7 Folgetherapien I.31
I 3.1.2.8 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) I.31
I 3.1.3 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext I.32
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen I.33
I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte I.33
I 3.2.2 Verzerrungspotenzial I.36
I 3.2.3 Ergebnisse I.38
I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren I.41
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.42
I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene I.42
I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen I.44
I 4 Fragestellungen 1 und 3: Patienten, für die eine lokale Therapie infrage kommt, und Patienten mit PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie I.45
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool I.45
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen I.46

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.46
I 5 Fragestellungen 4a und 4b: Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom, für die eine Kombinationsbehandlung infrage bzw. nicht infrage kommt..... I.47
I 5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool..... I.47
I 5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen..... I.48
I 5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.48
I 6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung..... I.49
I 7 Literatur..... I.51
I Anhang A Suchstrategien..... I.53
I Anhang B Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte..... I.54
I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven (Fragestellung 2: Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt) I.57
I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 2: Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt) I.67
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung I.73

I Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments 2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Relugolix I.8
Tabelle 3: Relugolix – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.15
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Relugolix I.17
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin I.21
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin I.22
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin I.23
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin I.28
Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin I.29
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin I.31
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin I.32
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin I.34
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin I.37
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin I.39
Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin I.40
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Relugolix vs. Leuprorelin I.43
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin I.44
Tabelle 18: Relugolix – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.49
Tabelle 19: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin – ergänzende Darstellung I.54
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin I.68
Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin I.70
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin I.70
Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin I.71

I Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020) I.57

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020) I.57

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020) I.58

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020) I.58

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020) I.59

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020) I.59

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020) I.60

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020) I.60

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020) I.61

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Miktionsbeschwerden (EORTC QLQ-PR25), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020) I.61

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Darmsymptomatik (EORTC QLQ-PR25), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020) I.62

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt hormonbehandlungsbezogene Symptome (EORTC QLQ-PR25), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020) I.62

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020) I.63

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020) I.63

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020) I.64

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020) I.64

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020) I.65

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020) I.65

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020) I.66

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-PR25), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020) I.66

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin freisetzendes Hormon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MID	Minimal important Difference
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
PSA	prostataspezifisches Antigen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QLQ-PR25	Quality of Life Questionnaire – Prostate 25
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Relugolix gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.10.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Relugolix (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]
Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom[b]		
1	Patienten, für die eine lokale Therapie infrage kommt	▪ radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie oder ▪ perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation[c] oder Bicalutamid oder ▪ perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer HDR-Brachytherapie (nur für Patienten der klinischen Kategorie cT3)
2	Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt	▪ die konventionelle Androgendeprivation[c] oder ▪ Bicalutamid
3	Patienten mit PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie	Patientenindividuelle Therapie[d] unter Auswahl von ▪ Salvageprostatektomie, ▪ perkutaner Salvagestrahlentherapie und ▪ perkutaner Salvagestrahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation[c] oder Bicalutamid; unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Relugolix (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]
Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)[e, f]		
4a	Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung infrage kommt	▪ konventionelle Androgendeprivation[c] in Kombination mit Apalutamid oder ▪ konventionelle Androgendeprivation[c] in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko- Prostatakarzinom) oder ▪ konventionelle Androgendeprivation[c] in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon oder ▪ konventionelle Androgendeprivation[c] in Kombination mit Enzalutamid
4b	Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung nicht infrage kommt	▪ konventionelle Androgendeprivation[c]

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Es wird davon ausgegangen, dass keine Fernmetastasierung (M0) vorliegt. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die individuelle therapeutische Entscheidung in der Zielpopulation gegen eine langfristige Beobachtung getroffen wurde. Das beobachtende Abwarten wird daher im vorliegenden Fall nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.
c. Unter konventioneller Androgendeprivation wird gemäß G-BA im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. Zur Umsetzung einer medikamentösen Kastration im Rahmen einer konventionellen Androgendeprivation werden die Wirkstoffe Buserelin, Leuprorelin, Goserelin, Triptorelin (GnRH-Agonisten) sowie Degarelix (GnRH-Antagonist) als geeignet erachtet. Im Rahmen einer klinischen Studie wird dabei die Auswahl von nur einem dieser Wirkstoffe (Single-Komparator-Studie) als ausreichend erachtet.
d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).
e. Es wird davon ausgegangen, dass eine Fernmetastasierung (M1) vorliegt.
f. Gemäß G-BA ist nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse eine alleinige konventionelle Androgendeprivation nur für Patienten mit mHSPC, für die hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen Androgendeprivation – nicht infrage kommt, indiziert (Fragestellung 4b).

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; HDR: high dose rate; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die vom G-BA und pU benannten Teilpopulationen a bis c und d1, d2 die Bezeichnungen Fragestellungen 1 bis 3 und 4a, 4b entsprechend der Fragestellungen in Tabelle 2 verwendet.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Nachfolgend wird zunächst die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung adressiert, da der pU nur für diese Fragestellung Daten zur Bewertung des Zusatznutzen von Relugolix vorgelegt hat. Im Anschluss werden die Fragestellungen 1 und 3 sowie die Fragestellungen 4a und 4b jeweils gemeinsam adressiert.

Fragestellung 2: Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird eine Teilpopulation der Studie HERO herangezogen. Die Studie HERO ist eine offene RCT zum Vergleich von Relugolix mit Leuprorelin bei Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom. Die Patienten mussten nach Meinung des Prüfarztes bzw. der Prüfärztin als Kandidaten für eine mindestens 1-jährige Androgendeprivationstherapie (ADT) zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonsensitiven Prostatakarzinoms infrage kommen. Eingeschlossen wurden Patienten, deren Erkrankung eines der folgenden Kriterien erfüllte:

- Nachweis eines biochemischen (prostataspezifisches Antigen [PSA]) oder klinischen Rezidivs nach einer kurativen lokalen Erstbehandlung und kein Kandidat für eine operative Salvagetherapie (nachfolgend Gruppe A benannt) oder
- neu diagnostizierte, metastasierte Erkrankung (nachfolgend Gruppe B benannt) oder
- fortgeschrittene, lokalisierte Erkrankung, deren Heilung durch eine lokale Erstbehandlung (operativer Eingriff oder Bestrahlung) mit kurativer Intention unwahrscheinlich ist (nachfolgend Gruppe C benannt).

Bei den Patienten durfte keine vorherige chirurgische Kastration vorliegen. Auch durften die Patienten noch nicht länger als 18 Monate mit einem Gonadotropin freisetzendes Hormon (GnRH)-Analogon oder einer anderen Form der ADT (Östrogen oder Antiandrogen) behandelt worden sein. Bei einer Behandlungsdauer ≤ 18 Monate musste die Therapie mindestens 3 Monate vor Studienbeginn abgeschlossen sein. Der Einschluss war auf Patienten mit Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance-Status(ECOG-PS) ≤ 1 beschränkt.

1078 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Relugolix (N = 719) oder Leuprorelin (N = 359) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Nord- und Südamerika / Europa / Asien und die restlichen Regionen), dem Vorhandensein eines metastasierten Prostatakarzinoms (ja / nein) und Alter bei Studienbeginn (≤ 75 / > 75 Jahre).

Die Behandlung mit Relugolix erfolgte als tägliche orale Gabe (an Tag 1 360 mg, ab Tag 2 120 mg) entsprechend der Fachinformation. Die Behandlung mit Leuprorelin erfolgte alle 12 Wochen als subkutane Depot-Injektion. Die Behandlung mit 11,25 mg Leuprorelin in Japan, Taiwan und China sowie mit 22,5 mg Leuprorelin in den restlichen Ländern erfolgte entsprechend den jeweiligen Fachinformationen. In den ersten 4 Wochen und ggfs. länger war im Leuprorelinarm weitestgehend entsprechend der Fachinformation die Gabe eines Antiandrogens im Ermessen der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes möglich.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen für maximal 48 Wochen oder bis zur inakzeptablen Toxizität, Dosisunterbrechung von Relugolix > 10 Tagen oder Rückzug der Einwilligungserklärung. Eine ergänzende Radiotherapie, Kryotherapie, oder ein Hochfrequenz-ultraschall waren frühestens 2 Monate nach Beginn der Behandlung erlaubt. Palliative Bestrahlungen von Bereichen außerhalb der Prostata waren jedoch bereits vorher erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie war die anhaltende Testosteronsuppression auf Kastrations-niveau. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Relevante Teilpopulation

Für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Teilpopulation der Patienten ohne Fernmetastasierung herangezogen. Es besteht eine Unsicherheit, ob für alle Patienten dieser Teilpopulation gemäß Fragestellung 2 eine lokale Therapie nicht mehr infrage gekommen wäre. Die Unsicherheit wird bei der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Datenschnitte

Es werden die Ergebnisse der finalen Analyse mit Datenbankschluss vom 23.09.2020 herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie HERO als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, schwerwiegende UEs (SUEs) und schwere UEs wird als niedrig bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den mittels EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire – Prostate 25 (QLQ-PR25) erhobenen Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird nicht bewertet, da der pU nicht die geforderten Analysen mit einem Responsekriterium von ≥ 10 Punkten vorlegt.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D visuelle Analogskala (VAS), wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie aufgrund des unklaren Anteils der in die Auswertung eingegangenen Patienten als hoch bewertet.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch als hoch bewertet.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25)

Für die Endpunkte der Symptomatik erfasst mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 liegen nicht die geforderten Analysen mit einem Responsekriterium von ≥ 10 Punkten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS])

Der Gesundheitszustand wurde mit der EQ-5D VAS erfasst. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte herangezogen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 liegen nicht die geforderten Analysen mit einem Responsekriterium von ≥ 10 Punkten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Es wurden keine spezifischen UEs ausgewählt.

Fragestellungen 1 und 3: Patienten, für die eine lokale Therapie infrage kommt, und Patienten mit PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie

Ergebnisse

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, für die eine lokale Therapie infrage kommt (Fragestellung 1), und Patienten mit PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie (Fragestellung 3) keine Daten vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, für die eine lokale Therapie infrage kommt (Fragestellung 1), und Patienten mit PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie (Fragestellung 3) liegen keine Daten vor. Daraus ergibt sich weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 3 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellungen 4a und 4b: Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom, für die eine Kombinationsbehandlung infrage bzw. nicht infrage kommt

Ergebnisse

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), für die eine Kombinationsbehandlung infrage kommt (Fragestellung 4a) bzw. nicht infrage kommt (Fragestellung 4b) keine Daten vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit mHSPC, für die eine Kombinationsbehandlung infrage kommt (Fragestellung 4a) bzw. nicht infrage kommt (Fragestellung 4b) liegen keine Daten vor.

Daraus ergibt sich bei Patienten mit mHSPC weder für Fragestellung 4a noch für Fragestellung 4b der vorliegenden Nutzenbewertung ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Relugolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 2: Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt

In der Gesamtschau zeigen sich weder positive noch negative Effekte. Für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25, legt der pU nicht die geforderten Analysen mit einem Responsekriterium von ≥ 10 Punkten vor. Bei Betrachtung der Ergebnisse mit einem Responsekriterium von ≥ 15 Punkten zeigt sich in keiner Skala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bzw. ist der Effekt in der Skala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 nicht mehr als geringfügig. Für die Skala Miktionsbeschwerden des EORTC QLQ-PR25 liegt bei Anwendung des Responsekriteriums von ≥ 10 Punkten möglicherweise ein negativer Effekt vor.

Es ergibt sich zusammenfassend für Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt, kein Zusatznutzen von Relugolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fragestellungen 1 und 3: Patienten, für die eine lokale Therapie infrage kommt, und Patienten mit PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, für die eine lokale Therapie infrage kommt (Fragestellung 1), und Patienten mit PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie (Fragestellung 3) keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patienten nicht belegt.

Fragestellungen 4a und 4b: Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom, für die eine Kombinationsbehandlung infrage bzw. nicht infrage kommt

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit mHSPC, für die eine Kombinationsbehandlung infrage kommt (Fragestellung 4a) bzw. nicht infrage kommt (Fragestellung 4b), keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patienten nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Relugolix.

Tabelle 3: Relugolix – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom[b]			
1	Patienten, für die eine lokale Therapie infrage kommt	▪ radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie oder ▪ perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation[c] oder Bicalutamid oder ▪ perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer HDR-Brachytherapie (nur für Patienten der klinischen Kategorie cT3)	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt	▪ die konventionelle Androgendeprivation[c] oder ▪ Bicalutamid	Zusatznutzen nicht belegt[d]
3	Patienten mit PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie	Patientenindividuelle Therapie[e] unter Auswahl von ▪ Salvageprostatektomie, ▪ perkutaner Salvagestrahlentherapie und ▪ perkutaner Salvagestrahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation[c] oder Bicalutamid; unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)[f, g]			
4a	Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung infrage kommt	▪ konventionelle Androgendeprivation[c] in Kombination mit Apalutamid oder ▪ konventionelle Androgendeprivation[c] in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom) oder ▪ konventionelle Androgendeprivation[c] in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon oder ▪ konventionelle Androgendeprivation[c] in Kombination mit Enzalutamid	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Relugolix – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
4b	Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung nicht infrage kommt	▪ konventionelle Androgendeprivation[c]	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Es wird davon ausgegangen, dass keine Fernmetastasierung (M0) vorliegt. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die individuelle therapeutische Entscheidung in der Zielpopulation gegen eine langfristige Beobachtung getroffen wurde. Das beobachtende Abwarten wird daher im vorliegenden Fall nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.
c. Unter konventioneller Androgendeprivation wird gemäß G-BA im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. Zur Umsetzung einer medikamentösen Kastration im Rahmen einer konventionellen Androgendeprivation werden die Wirkstoffe Buserelin, Leuprorelin, Goserelin, Triptorelin (GnRH-Agonisten) sowie Degarelix (GnRH-Antagonist) als geeignet erachtet. Im Rahmen einer klinischen Studie wird dabei die Auswahl von nur einem dieser Wirkstoffe (Single-Komparator-Studie) als ausreichend erachtet.
d. In die Studie HERO wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.
e. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).
f. Es wird davon ausgegangen, dass eine Fernmetastasierung (M1) vorliegt.
g. Gemäß G-BA ist nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse eine alleinige konventionelle Androgendeprivation nur für Patienten mit mHSPC, für die hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen Androgendeprivation – nicht infrage kommt, indiziert (Fragestellung 4b).

Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; HDR: high dose rate; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Relugolix (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**
Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom[b]		
1	Patienten, für die eine lokale Therapie infrage kommt	▪ radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie oder ▪ perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation[c] oder Bicalutamid oder ▪ perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer HDR-Brachytherapie (nur für Patienten der klinischen Kategorie cT3)
2	Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt	▪ die konventionelle Androgendeprivation[c] oder ▪ Bicalutamid
3	Patienten mit PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie	Patientenindividuelle Therapie[d] unter Auswahl von ▪ Salvageprostatektomie, ▪ perkutaner Salvagestrahlentherapie und ▪ perkutaner Salvagestrahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation[c] oder Bicalutamid; unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos
Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)[e, f]		
4a	Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung infrage kommt	▪ konventionelle Androgendeprivation[c] in Kombination mit Apalutamid oder ▪ konventionelle Androgendeprivation[c] in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom) oder ▪ konventionelle Androgendeprivation[c] in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon oder ▪ konventionelle Androgendeprivation[c] in Kombination mit Enzalutamid
4b	Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung nicht infrage kommt	▪ konventionelle Androgendeprivation[c]

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Relugolix (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass keine Fernmetastasierung (M0) vorliegt. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die individuelle therapeutische Entscheidung in der Zielpopulation gegen eine langfristige Beobachtung getroffen wurde. Das beobachtende Abwarten wird daher im vorliegenden Fall nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. c. Unter konventioneller Androgendeprivation wird gemäß G-BA im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. Zur Umsetzung einer medikamentösen Kastration im Rahmen einer konventionellen Androgendeprivation werden die Wirkstoffe Buserelin, Leuprorelin, Goserelin, Triptorelin (GnRH-Agonisten) sowie Degarelix (GnRH-Antagonist) als geeignet erachtet. Im Rahmen einer klinischen Studie wird dabei die Auswahl von nur einem dieser Wirkstoffe (Single-Komparator-Studie) als ausreichend erachtet. d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). e. Es wird davon ausgegangen, dass eine Fernmetastasierung (M1) vorliegt. f. Gemäß G-BA ist nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse eine alleinige konventionelle Androgendeprivation nur für Patienten mit mHSPC, für die hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen Androgendeprivation – nicht infrage kommt, indiziert (Fragestellung 4b). G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; HDR: high dose rate; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU merkt jedoch an, dass Relugolix nur bei Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom angezeigt ist, die eine Androgendeprivationstherapie (ADT) als alleinige Therapie oder im Rahmen einer Kombination benötigen. Für diese Patienten könne Relugolix die jeweilige konventionelle ADT, nicht jedoch eine kombinierte Behandlung mit z. B. Strahlen-, Hormon- oder Chemotherapie ersetzen. Ein Vergleich von Relugolix mit einer ADT in Kombination mit Strahlen-, Hormon- bzw. Chemotherapie kann aus Sicht des pU somit nicht zweckmäßig sein. Da der pU der zweckmäßigen Vergleichstherapie dennoch folgt, sind die Einwände des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die vom G-BA und pU benannten Teilpopulationen a bis c und d1, d2 die Bezeichnungen Fragestellungen 1 bis 3 und 4a, 4b entsprechend der Fragestellungen in Tabelle 4 verwendet.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Nachfolgend wird in Kapitel I 3 zunächst die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung adressiert, da der pU nur für diese Fragestellung Daten zur Bewertung des Zusatznutzen von Relugolix vorgelegt hat. Im Anschluss werden die Fragestellungen 1 und 3 (siehe Kapitel I 4) sowie die Fragestellungen 4a und 4b (siehe Kapitel I 5) jeweils gemeinsam adressiert.

I 3 Fragestellung 2: Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Relugolix (Stand zum 03.08.2022)
- bibliografische Recherche zu Relugolix (letzte Suche am 03.08.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Relugolix (letzte Suche am 24.08.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Relugolix (letzte Suche am 03.08.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Relugolix (letzte Suche am 24.10.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung des Studienpools wurden neben der vom pU herangezogenen und in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie MVT-601-3201 (HERO) die Studie C27002 [2,3] identifiziert.

Studie C27002

Der pU identifiziert die Studie C27002, schließt diese jedoch aus dem Studienpool aus. Er begründet den Ausschluss damit, dass in der Studie Patienten mit einer symptomatischen Erkrankung mit fortgeschrittenem (N1) oder metastasiertem (M1) Prostatakarzinom ausgeschlossen wurden.

Die Einschlusskriterien der Studie CR27002 entsprechen weitestgehend denen der Studie HERO, die der pU für die Nutzenbewertung einschließt. In die Studie C27002 wurden Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitiven Prostatakarzinom eingeschlossen, die entweder a) eine fortgeschrittene, lokalisierte Erkrankung hatten und für die eine Erstbehandlung nicht infrage kam, oder b) einen Nachweis eines biochemischen (prostataspezifisches Antigen [PSA]) oder klinischen Rezidivs nach einer kurativen lokalen Erstbehandlung (Operation oder Strahlentherapie) hatten oder c) eine neu diagnostizierte, asymptomatische, metastasierte Erkrankung hatten. In der Studie wurde Relugolix (2 Interventionsarme mit verschiedenen Dosierungen) mit Leuprorelin verglichen. In einem der 2 Relugolixarme entsprach die Dosierung bis auf die Startdosis an Tag 1 (320 mg anstelle 360 mg) der Zulassung [4].

In der Studie C27002 sind zumindest die Ergebnisse der Patienten mit nicht metastasiertem Prostatakarzinom für die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung potenziell

relevant. Gemäß Angaben im Studienbericht betrifft dies jedoch maximal 17 vs. 17 Patienten. Aufgrund der geringen Patientenzahl im Vergleich zur für Fragestellung 2 herangezogenen Teilpopulation der Studie HERO (siehe Abschnitt I 3.1.2.2) wird davon ausgegangen, dass der Einfluss auf die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung gering ist. Die Studie C27002 wird daher in der Dossierbewertung nicht weiter berücksichtigt.

I 3.1.1 Eingeschlossene Studie

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie[a] (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studien-bericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge[b] (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[c] (ja / nein [Zitat])
MVT-601-3201 (HERO[d])	ja	nein	ja[e]	ja [5,6]	ja [7,8]	ja [9,10]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
e. Der pU hat 2022 die Zulassung für Relugolix vom Studiensponsor Myovant Sciences Ltd. übernommen.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der pU zieht eine Teilpopulation der Studie HERO für die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix bei Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt, heran.

Die Studie und die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation werden im nachfolgenden Abschnitt beschrieben.

I 3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
HERO	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und ECOG-PS 0 oder 1 mit einem der folgenden Kriterien: ▪ Nachweis eines biochemischen (PSA) oder klinischen Rezidivs nach einer kurativen lokalen Erstbehandlung und kein Kandidat für eine operative Salvagetherapie oder ▪ neu diagnostizierte, metastasierte Erkrankung oder ▪ fortgeschrittene, lokalisierte Erkrankung, deren Heilung durch eine lokale Erstbehandlung (operativer Eingriff oder Bestrahlung) mit kurativer Intention unwahrscheinlich ist	Relugolix (N = 719) Leuprorelin (N = 359) davon relevante Teilpopulation[b]: Relugolix (n = 427) Leuprorelin (n = 213)	Screening: 28 Tage Behandlung: maximal 48 Wochen oder bis inakzeptable Toxizität, Dosisunterbrechung von Relugolix > 10 Tage oder Rückzug der Einwilligungserklärung Beobachtung[c]: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Lost to Follow-up oder Rücknahme der Einverständniserklärung	160 Zentren in: Australien, Belgien, Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Österreich, Polen, Schweden, Slowakei, Spanien, Südkorea, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich 04/2017–11/2021[d] Datenschnitte[e]: ▪ 10.12.2019[f] ▪ 23.09.2020[g]	primär: anhaltende Testosteronsuppression auf Kastrationsniveau sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b. Patienten ohne Fernmetastasierung (M0)
c. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.
d. Die Studie wurde nach der finalen Analyse (September 2020) aufgrund des Einschlusses weiterer Patienten in China bis zum Studienende (November 2021) fortgeführt.
e Es liegen jeweils nur Angaben zum Datenbankschluss vor.
f. präspezifizierte primäre Analyse
g. präspezifizierte finale Analyse

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; PSA: prostataspezifisches Antigen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin

Studie	Intervention	Vergleich
HERO	Relugolix, oral: ▪ Tag 1: 360 mg ▪ ab Tag 2 bis maximal 48 Wochen: 120 mg täglich	Leuprorelin, subkutan, als Depot: ▪ 11,25 mg in Japan, Taiwan und China ▪ 22,5 mg in allen restlichen Ländern alle 12 Wochen bis maximal 48 Wochen[a] Die Gabe eines Antiandrogens war in den ersten 4 Wochen und ggfs. länger im Ermessen der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes möglich[b].
	Dosisanpassung ▪ Dosiseskalation und Dosisreduktion waren nicht erlaubt[c] **Begleitbehandlung[d]** ▪ palliative Bestrahlung von Bereichen außerhalb der Prostata ▪ frühestens 2 Monate nach Beginn der Behandlung: ergänzende Radiotherapie, Kryotherapie, oder ein Hochfrequenzultraschall ▪ Enzalutamid war nach bestätigtem PSA-Progress erlaubt[e]	
	Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ GnRH-Analoga oder andere Form der ADT (Östrogen oder Antiandrogen) mit einer Behandlungsdauer > 18 Monaten[f] ▪ systemische zytotoxische Behandlung des Prostatakarzinoms (z. B. Taxan-basierte Therapien) ▪ chirurgische Kastration **Nicht erlaubte Begleitbehandlung[g]** ▪ GnRH-Analoga oder andere Formen der ADT, CYP17-Inhibitoren (z. B. Abirateron) ▪ Klasse IA- und Klasse III-Antiarrhythmika ▪ moderate bis starke CYP3A-Induktoren ▪ moderate bis starke P-Glykoprotein-Induktoren und -Inhibitoren ▪ Hoch-Dosis-Biotine ▪ pflanzliche Präparate (z. B. Ginkgo biloba, Kava kava)	

a. die letzte Injektion erfolgte 12 Wochen vor dem Behandlungsende (d. h. zu Woche 37)
b. Gemäß Zulassung von Leuprorelin soll die zusätzliche Gabe eines geeigneten Antiandrogens 3 Tage vor Beginn und in den ersten 2 bis 3 Wochen der Leuprorelintherapie aufgrund des vorübergehenden Anstieg der Serumkonzentrationen von Testosteron in Betracht gezogen werden [11].
c. Therapieunterbrechung für ≤ 10 aufeinanderfolgende Tage aufgrund von Toxizitäten (Grad ≥ 3 mit Bezug zur Studienmedikation) waren für Relugolix möglich, andernfalls erfolgte der Therapieabbruch
d. Patienten mit Krankheitsprogression wurden bei Vorliegen einer Testosteronsuppression unter Kastrationslevel (≤ 50 ng/dl) angehalten, auf der Studienmedikation zu verbleiben und, wenn indiziert, eine Strahlentherapie zu erhalten.
e. Falls andere systemische antineoplastische Therapien benötigt wurden, musste der medizinische Monitor kontaktiert werden.
f. Bei Behandlungsdauer ≤ 18 Monate musste die Therapie mindestens 3 Monate vor Studienbeginn abgeschlossen sein.
g: Patienten, bei denen nach Meinung des Prüfarztes bzw. der Prüfärztin eine Chemotherapie oder ein operativer Eingriff zur Behandlung der symptomatischen Erkrankung innerhalb von 2 Monaten nach Beginn der Studienbehandlung wahrscheinlich war, waren von der Studie HERO ausgeschlossen.

ADT: Androgendeprivationstherapie; CYP: Cytochrom P450; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

I 3.1.2.1 Studiendesign

Die Studie HERO ist eine offene RCT zum Vergleich von Relugolix mit Leuprorelin bei Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom. Die Patienten mussten nach Meinung des Prüfarztes bzw. der Prüfärztin als Kandidaten für eine mindestens 1-jährige ADT zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonsensitiven Prostatakarzinoms infrage kommen. Eingeschlossen wurden Patienten, deren Erkrankung eines der folgenden Kriterien erfüllte:

- Nachweis eines biochemischen (PSA) oder klinischen Rezidivs nach einer kurativen lokalen Erstbehandlung und kein Kandidat für eine operative Salvagetherapie (nachfolgend Gruppe A benannt) oder
- neu diagnostizierte, metastasierte Erkrankung (nachfolgend Gruppe B benannt) oder
- fortgeschrittene, lokalisierte Erkrankung, deren Heilung durch eine lokale Erstbehandlung (operativer Eingriff oder Bestrahlung) mit kurativer Intention unwahrscheinlich ist (nachfolgend Gruppe C benannt).

Bei den Patienten durfte keine vorherige chirurgische Kastration vorliegen. Auch durften die Patienten noch nicht länger als 18 Monate mit einem Gonadotropin freisetzendes Hormon (GnRH)-Analogon oder einer anderen Form der ADT (Östrogen oder Antiandrogen) behandelt worden sein. Bei einer Behandlungsdauer ≤ 18 Monate musste die Therapie mindestens 3 Monate vor Studienbeginn abgeschlossen sein. Der Einschluss war auf Patienten mit Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance-Status (ECOG-PS) ≤ 1 beschränkt.

1078 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Relugolix (N = 719) oder Leuprorelin (N = 359) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Nord- und Südamerika / Europa / Asien und die restlichen Regionen), dem Vorhandensein eines metastasierten Prostatakarzinoms (ja / nein) und Alter bei Studienbeginn (≤ 75 / > 75 Jahre).

Die Behandlung mit Relugolix erfolgte als tägliche orale Gabe (an Tag 1 360 mg, ab Tag 2 120 mg) entsprechend der Fachinformation [4].

Die Behandlung mit Leuprorelin erfolgte alle 12 Wochen als subkutane Depot-Injektion. Die Behandlung mit 11,25 mg Leuprorelin in Japan, Taiwan und China sowie mit 22,5 mg Leuprorelin in den restlichen Ländern erfolgte entsprechend den jeweiligen Fachinformationen [11,12]. In den ersten 4 Wochen und ggfs. länger war weitestgehend entsprechend der Fachinformation die Gabe eines Antiandrogens im Ermessen der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes möglich.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen für maximal 48 Wochen oder bis zur inakzeptablen Toxizität, Dosisunterbrechung von Relugolix > 10 Tagen oder Rückzug der

Einwilligungserklärung. Eine ergänzende Radiotherapie, Kryotherapie, oder ein Hochfrequenzultraschall waren frühestens 2 Monate nach Beginn der Behandlung erlaubt. Palliative Bestrahlungen von Bereichen außerhalb der Prostata waren jedoch bereits vorher erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie war die anhaltende Testosteronsuppression auf Kastrationsniveau. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

I 3.1.2.2 Relevante Teilpopulation

Der pU zieht für Fragestellung 2 (Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt; keine Fernmetastasierung) eine Teilpopulation der Patienten der Studie HERO heran.

Die Teilpopulation umfasst aus der Studie HERO zum einen diejenigen Patienten der Gruppe A (biochemisches oder klinisches Rezidiv nach kurativer lokaler Erstbehandlung; operative Salvagetherapie kommt nicht infrage), bei denen keine Fernmetastasen vorliegen. Zum anderen sind alle Patienten der Gruppe C umfasst. Dies sind Patienten mit fortgeschrittener, lokalisierter Erkrankung, deren Heilung durch eine lokale Erstbehandlung (operativer Eingriff oder Bestrahlung) mit kurativer Intention unwahrscheinlich ist. Insgesamt gehören 427 und 213 Patienten des Interventions- bzw. des Vergleichsarms zu dieser Teilpopulation.

Aus Sicht des pU werden mit der Teilpopulation ausschließlich Patienten betrachtet, für die bei Studieneinschluss nach Meinung des Prüfarztes bzw. der Prüfärztin eine lokale Therapie insgesamt nicht mehr infrage kommt.

Aus den Einschlusskriterien der Studie HERO geht zwar hervor, dass für die Patienten der Gruppe A eine operative Salvagetherapie und für die Patienten der Gruppe C ein operativer Eingriff oder eine Bestrahlung nicht infrage kommen. Darüber hinaus werden aber keine konkreten Kriterien definiert, anhand derer die Eignung der lokalen Therapien operationalisiert wurde. Trotz dieser Unsicherheit wird angenommen, dass für die Patienten der Gruppe C und die Patienten der Gruppe A die jeweils genannten Therapien nicht mehr infrage kommen.

Bei einem unbekannten Anteil der Patienten der vom pU ausgewerteten Teilpopulation besteht allerdings eine Unsicherheit, ob für diese eine lokale Therapie bzw. konkret eine Salvagestrahlentherapie noch infrage gekommen wäre. Dies betrifft in der Teilpopulation des pU nur Patienten aus Gruppe A. Für die Gruppe C kann anhand des Einschlusskriteriums der Studie HERO (Heilung durch eine lokale Erstbehandlung mit kurativer Intention unwahrscheinlich) davon ausgegangen werden, dass für diese Patienten eine lokale Therapie nicht infrage gekommen wäre

Mit dem Einschlusskriterium für die Gruppe A der Studie HERO (Patienten mit Rezidiv, kein Kandidat für Salvage-Operation) wird zwar definiert, dass für die Patienten eine Operation nicht mehr infrage kommt. Ob für diese jedoch noch eine lokale Salvagestrahlentherapie infrage gekommen wäre, geht aus dem Einschlusskriterium nicht hervor.

Vielmehr wird gemäß Studienunterlagen davon ausgegangen, dass für die Patienten noch eine nicht palliative Strahlentherapie (zumindest additiv zu einer ADT) infrage kommen kann. So waren in der Studie – neben palliativen Strahlentherapien – 2 Monate nach Beginn der Studienbehandlung auch Strahlentherapien im nicht palliativen Setting erlaubt. In der vom pU vorgelegten Teilpopulation haben insgesamt ca. 20 % der Patienten eine (palliative oder nicht palliative) Bestrahlung im Studienverlauf erhalten. Den Angaben in den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass ein Anteil von 17,5 % der Patienten der Teilpopulation die Strahlentherapie dabei im primären oder Salvage-Setting im Studienverlauf erhalten haben.

Aus den Angaben im Dossier zu vorherigen Strahlentherapien bei Patienten der Studie HERO wird angenommen, dass der Anteil der Patienten in der Teilpopulation des pU, die noch potenziell für eine lokale Salvagestrahlentherapie infrage gekommen wäre, bei maximal 27 %[1] liegt.

Es ist anzumerken, dass eine Salvagestrahlentherapie bei PSA-Rezidiv in den Leitlinien möglichst frühzeitig nach Rezidiv bis zu einem PSA-Wert von 0,5 ng/ml empfohlen wird, da über diesem Wert das kurative Potenzial deutlich geringer ist bzw. verloren geht [13,14]. Darüber hinaus müssen neben dem PSA-Wert weitere Kriterien wie das Patientenalter, die Begleiterkrankungen und die Lebenserwartung des Patienten bei der Entscheidung für eine Salvagestrahlentherapie berücksichtigt werden [13]. Es ist daher zu vermuten, dass durch die genannten Einschränkungen, hier insbesondere der eng begrenzte PSA-Korridor, nicht bei allen Patienten innerhalb des 27 %-Anteils die Indikation zur Strahlentherapie gegeben war. Angaben zum PSA-Wert bzw. zu den oben genannten Charakteristika liegen für die Patientengruppe ohne vorherige Strahlentherapie allerdings nicht vor. Entsprechende Charakteristika bzw. Gründe, die bei der Einschätzung, ob Patienten noch für eine lokale Strahlentherapie infrage gekommen wären, für den Prüfarzt oder die Prüfärztin leitend gewesen sind, hätte der pU in seinem Dossier darstellen können.

[1] Der Berechnung liegt folgende Annahme zugrunde: In Gruppe C (Heilung durch eine lokale Erstbehandlung unwahrscheinlich) sind noch keine Strahlentherapien erfolgt, d. h. die vorherigen Strahlentherapien in der Teilpopulation des pU können alle den Patienten der Gruppe A (mit Rezidiv) zugeordnet werden. 209 Patienten der Teilpopulation des pU hatten eine vorherige Strahlentherapie. Von den 384 Patienten der Gruppe A in der Teilpopulation des pU hatten somit 209 eine vorherige und 175 keine vorherige Strahlentherapie. Für 175/640 (27 %) Patienten der Teilpopulation des pU kam somit potenziell noch eine Strahlentherapie infrage.

Insgesamt lässt sich der genaue Anteil der Patienten, für die noch eine Strahlentherapie infrage gekommen wäre, nicht beziffern. Es liegen keine Informationen, z. B. in Form von Subgruppenanalysen, vor, in welchem Ausmaß das Merkmal der Eignung einer lokalen Therapie die in der Teilpopulation beobachteten Effekte beeinflusst. In der vorliegenden Situation wird jedoch davon ausgegangen, dass der Anteil der Patienten, für die eine lokale Therapie infrage kommt, in einem Bereich liegt, der es zulässt, die Teilpopulation des pU für die Fragestellung bei Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt, heranzuziehen. Darüber hinaus geht auch die Zulassungsbehörde gemäß EPAR [10] – jedoch ohne Begründung – davon aus, dass für alle Patienten der Studie HERO weder eine Operation noch eine Strahlentherapie mit kurativem Potenzial infrage gekommen ist.

In der Gesamtschau wird die Unsicherheit, ob für alle Patienten der vom pU vorgelegten Teilpopulation eine lokale Therapie nicht mehr infrage gekommen wäre, bei der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Anmerkung zur Leuprorelin-Dosierung in der relevanten Teilpopulation

Die Patienten des Vergleichsarms der relevanten Teilpopulation erhielten Leuprorelin alle 12 Wochen. Bei 177 (83,1 %) der Patienten wurde Leuprorelin in einer Dosierung von 22,5 mg eingesetzt. Die Patienten in Japan, Taiwan und China (16,9 %) erhielten Leuprorelin in der Dosierung von 11,25 mg. Bei beiden Dosierungen handelt es sich um eine zulassungskonforme Leuprorelin-Gabe [11,12].

I 3.1.2.3 Datenschnitte

In der Studie HERO war eine primäre und eine finale Analyse präspezifiziert; der jeweilige Datenbankschluss fand am 10.12.2019 bzw. 23.09.2020 statt. Die finale Analyse war geplant, nachdem ca. 390 Patienten mit metastasierter Erkrankung randomisiert wurden, und die Patienten entweder die 48-wöchige Studienbehandlung einschließlich der Follow-up-Visite 30 Tage nach Behandlungsende abgeschlossen haben oder die Studie abgebrochen hatten. Der pU legt in Modul 4 A Ergebnisse zur finalen Analyse mit Datenbankschluss am 23.09.2020 vor. Der pU macht keine Angaben zum Datum des Datenschnitts. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der finalen Analyse herangezogen.

I 3.1.2.4 Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Geplante Nachbeobachtung**
HERO	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ bis zum Tod, Lost to Follow-up oder Rücknahme der Einverständniserklärung
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	▪ 30 Tage nach Behandlungsende[a]
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25)	▪ 30 Tage nach Behandlungsende[a]
Nebenwirkungen	
UEs / SUEs	▪ 30 Tage nach Behandlungsende[a] oder Beginn einer Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintrat)
a. Tag der letzten Dosis Relugolix bzw. 12 Wochen nach letzter Injektion Leuprorelin EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-PR25: Quality of Life Questionnaire – Prostate 25; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

In der Studie HERO wurde lediglich das Gesamtüberleben bis zum Studienende erhoben. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

I 3.1.2.5 Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patienten in der relevanten Teilpopulation der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Relugolix** **N = 427**	**Leuprorelin** **N = 213**
HERO		
Alter [Jahre], MW (SD)	71 (8)	71 (8)
Abstammung, n (%)		
asiatisch	94 (22)	51 (24)
schwarz oder afroamerikanisch	21 (5)	12 (6)
weiß	292 (68)	139 (65)
andere	7 (2)	4 (2)
divers	7 (2)	3 (1)
unbekannt	6 (1)	4 (2)
Region		
Nordamerika	138 (32)	69 (32)
Südamerika	23 (5)	11 (5)
Europa	155 (36)	78 (37)
Asien	93 (22)	50 (23)
restliche Regionen	18 (4)	5 (2)
ECOG-PS, n (%)		
0	378 (89)	191 (90)
1	49 (11)	22 (10)
Krankheitsdauer: Zeit seit Erstdiagnose [Jahre], Median [Min; Max]	1,5 [0,0; 21,7]	1,6 [0,1; 30,7]
klinisches Krankheitsbild		
Gruppe A: keine Fernmetastasen; biochemisches (PSA) oder klinisches Rezidiv nach einer kurativen Erstbehandlung und kein Kandidat für eine operative Salvagetherapie	253 (59)	131 (62)
Gruppe B: neudiagnostizierte, metastasierte Erkrankung	0 (0)	1 (< 1)[a]
Gruppe C: fortgeschrittene, lokalisierte Erkrankung, deren Heilung durch eine lokale Erstbehandlung (operativer Eingriff oder Bestrahlung) unwahrscheinlich ist	174 (41)	81 (38)
Krankheitsstadium[b], n (%)		
metastasiert (M1)	0 (0)	0 (0)
lokal fortgeschritten	192 (45)	96 (45)
lokal begrenzt	178 (42)	83 (39)
nicht klassifizierbar	57 (13)	34 (16)
Gleason-Score, n (%)		
≤ 6	74 (17)[c]	36 (17)[c]
7	178 (42)	100 (47)
8-10	163 (38)	74 (35)
unbekannt	12 (3)	3 (1,4)

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Relugolix** **N = 427**	**Leuprorelin** **N = 213**
PSA-Konzentration [ng/ml], Median. [Min; Max]	8,1 [0,2; 972,3]	6,2 [0,2; 484,6]
Testosteronkonzentration [ng/dl], Median. [Min; Max]	429 [142; 1183]	393 [119; 1267]
vorherige ADT[d], n (%)	60 (14)	22 (10)
vorherige Strahlentherapie, n (%)	137 (32)	72 (34)
vorherige Prostatektomie, n (%)	183 (43)	104 (49)
Therapieabbruch, n (%)[e]	29 (7)	19 (9)
Studienabbruch, n (%)[f]	29 (7)	19 (9)

a. Die relevante Teilpopulation des pU umfasst auch 1 Patienten mit neu diagnostiziertem, metastasiertem Prostatakarzinom (Gruppe B der Studie HERO). Der pU macht keine Angabe dazu, warum dieser Patient Teil der relevanten Teilpopulation der Patienten mit nicht metastasiertem Prostatakarzinom ist.
b. basierend auf dem TNM-Status zu Studienbeginn: metastasiert: M1; lokal fortgeschritten: T3/4 NX M0 oder N1 M0 und jegliches T N1 M0; lokal begrenzt: T1 oder T2 N0 M0
c. eigene Berechnung
d. Patienten mit operativer Kastration waren von der Studie ausgeschlossen.
e. berechnet aus den Angaben des pU zur Anzahl der Patienten, die die Behandlung abgeschlossen haben
f. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patienten): unerwünschtes Ereignis (2,8 % vs. 1,9 %), Wunsch des Patienten (1,4 % vs. 1,4 %) und andere Gründe (1,6 % vs. 4,2 %).

ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; PSA: prostataspezifisches Antigen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TNM: Klassifikation nach Primärtumor, Lymphknotenbeteiligung, Fernmetastasen; w: weiblich

Die Charakteristika der für die Bewertung relevanten Teilpopulation der Studie HERO sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Patienten waren im Mittel 71 Jahre alt. Über 2 Drittel aller Patienten kam aus Europa oder Nordamerika, knapp über 20 % aus Asien. Ca. 90 % der Patienten hatten einen ECOG-PS von 1. 60 % der Patienten in der relevanten Teilpopulation hatten eine rezidivierende Erkrankung (Gruppe A), 40 % eine fortgeschrittene, lokalisierte Erkrankung, deren Heilung durch eine lokale Erstbehandlung unwahrscheinlich war (Gruppe C).

Der Anteil der Patienten mit Therapieabbruch oder Studienabbruch lag in beiden Studienarmen unter 10 %.

I 3.1.2.6 Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patienten.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin

Studie **Dauer Studienphase** **Endpunktkategorie**	**Relugolix** **N = 427**	**Leuprorelin** **N = 213**
HERO		
Behandlungsdauer [Wochen]		
Median [Min; Max]	48, 0 [0,4; 51,4]	48,1 [9,1; 51,6]
Mittelwert (SD)	46,5 (7,4)	46,4 (6,6)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.

k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Die medianen bzw. mittleren Behandlungsdauern sind zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar und betragen jeweils ca. 48 bzw. 46 Wochen. Angaben zur Beobachtungsdauer liegen für keinen der patientenrelevanten Endpunkte vor. Für alle Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen war die Beobachtungsdauer an das Behandlungsende gekoppelt (siehe Tabelle 8). Daher ist davon auszugehen, dass für diese Endpunkte die Beobachtungsdauer gegenüber dem Gesamtüberleben verkürzt ist.

I 3.1.2.7 Folgetherapien

Es liegen weder für die Gesamtpopulation noch die relevante Teilpopulation der Studie HERO Angaben zu Folgetherapien vor. Angaben zu Folgetherapien sind grundsätzlich für die Nutzenbewertung erforderlich, insbesondere für die Bewertung von Ergebnissen zu Endpunkten, die über das Behandlungsende hinaus beobachtet wurden.

I 3.1.2.8 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
HERO	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie HERO als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

I 3.1.3 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studie HERO hauptsächlich in Nord- und Südamerika, Asien und Europa durchgeführt wurde und 37,8 % der Patienten in europäischen und 28,9 % der Patienten in nordamerikanischen Zentren an der Studie teilnahmen. Der Versorgungskontext dieser Regionen sei mit dem deutschen Versorgungsstandard vergleichbar, sodass bei etwa 2 Drittel der Studienpopulation von einer Übertragbarkeit ausgegangen werde. Bei der separaten Betrachtung der relevanten Teilpopulation ergibt sich aus Sicht des pU ein ähnliches Bild. Zusätzlich weise die Subgruppenanalyse für das Merkmal Region keine Effektmodifikationen hinsichtlich aller patientenrelevanter Endpunkte auf. Zudem entspräche das Durchschnittalter der Studienteilnehmer sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der relevanten Teilpopulation mit 71 Jahren dem mittleren Erkrankungsalter in Deutschland im Jahre 2018. Der pU gibt darüber hinaus an, dass das Behandlungsschema von Relugolix und Leuprorelin der Studie HERO der in Deutschland zugelassenen Dosierung entspricht. Leuprorelin sei darüber hinaus das in der Praxis am häufigsten eingesetzte Mittel zur Testosteronsuppression, sodass in der Studie HERO Relugolix mit dem momentanen Standard der ADT verglichen werde. Folglich seien die Ergebnisse der Studie HERO auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und dem EORTC QLQ – Prostate 25 (EORTC QLQ-PR25)
  - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
  - Abbruch wegen UEs
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25)	SUEs	Schwere UEs[a]	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
HERO	ja	nein[b]	ja	nein[b]	ja	ja	ja	nein[c]

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
b. Der pU legt nicht die geforderten Analysen mit einem Responsekriterium von ≥ 10 Punkten vor (zur Begründung siehe Fließtext unter der Tabelle).
c. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire– Core 30; QLQ-PR25: Quality of Life Questionnaire – Prostate 25; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25

Der pU legt für die relevante Teilpopulation für die Ergebnisse mittels des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-PR25 Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte vor. 15 Punkte entsprechen für alle Skalen beider Instrumente 15 % der Skalenspannweite (bei einer Spannweite 0 bis 100). Gemäß den vom G-BA zur Verfügung gestellten „Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung“ [15] sind bei Auswertungen zum Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie den entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodulen lediglich Auswertungen zur bisher akzeptierten Minimal important Difference (MID) von 10 Punkten im Dossier darzustellen.

Ein Responsekriterium von ≥ 15 Punkten kann im Vergleich zum Responsekriterium von ≥ 10 Punkten je nach Skala zu einer anderen Anzahl an Respondern führen (siehe Dossierbewertung A22-40 am Beispiel des EORTC-QLQC30 [16]). In der vorliegenden Situation betrifft dies neben wenigen Skalen des EORCT QLQ-C30 beispielsweise die Skala Miktionsbeschwerden des EORTC QLQ PR-25. Für diese Skala mit 8 Items entspricht eine Responseschwelle von 10 Punkten beispielsweise einem Änderungsschritt um 3 Punkte auf einem Item der Skala (12,5 Punkte), während eine Responseschwelle von 15 Punkten einen Änderungsschritt von 4 Punkten erfordert (16,7 Punkte). In solchen Fällen sind bei Änderung

des Responsekriteriums von ≥ 15 auf ≥ 10 Punkte Änderungen hinsichtlich der statistischen Signifikanz möglich, wenn der zugehörige p-Wert (unter Verwendung der 15 Punkte) nahe dem Signifikanzniveau (ober- oder unterhalb des Niveaus von 0,05) liegt. Dies ist in der vorliegenden Dossierbewertung beispielsweise für die Skala Miktionsbeschwerden der Fall (p = 0,072, siehe I Anhang B). Insgesamt sind Auswertungen zur bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten für die Dossierbewertung erforderlich.

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse aller Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ PR-25 mit dem Responsekriterium von ≥ 15 Punkten werden ergänzend im I Anhang B dargestellt.

Major Adverse Cardiovascular Events

Der pU legt in seinem Dossier den Endpunkt Major Adverse Cardiovascular Event (MACE) vor und ordnet diesen der Endpunktkategorie Morbidität zu. Der Endpunkt wird in Modul 4 A als kombinierter Endpunkt mit den folgenden Einzelkomponenten definiert:

- jegliches Ereignis, das zum Tod führt
- „nichttödlicher Myokardinfarkt“, erfasst mittels standardisierter MedDRA-Abfrage (SMQ) „Herzinfarkt“ (broad) unter Ausschluss der tödlichen Ereignisse
- „Nichttödliche Blutungen des zentralen Nervensystems (ZNS) und zerebrovaskuläre Erkrankungen“, erfasst mittels der SMQ „Blutungen des Zentralnervensystems und zerebrovaskuläre Zustände“ (broad) unter Ausschluss der tödlichen Ereignisse

Der pU legt zudem Ergebnisse einer Sensitivitätsanalyse vor, bei der die Komponente „jegliches Ereignis, das zum Tod führt“ durch die Komponente „kardiovaskuläre Ereignisse, die zum Tod führen“ ersetzt wurde. Der pU stellt neben Ergebnissen für den kombinierten Endpunkt zudem die Ergebnisse der 3 Einzelkomponenten dar.

Der pU gibt an, dass der Endpunkt präspezifiziert war. Hierzu ist anzumerken, dass der Endpunkt zwar nicht im Studienprotokoll als Endpunkt definiert ist; im statistischen Analyseplan (SAP) werden jedoch verschiedene Kategorien von unerwünschten Ereignissen aufgeführt, darunter neben anderen auch die Kategorie „unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse“. Kardiovaskuläre Ereignisse werden in dieser Kategorie über die Erhebung des MACE (SMQ „Herzinfarkt“ [broad], SMQ „Blutungen des Zentralnervensystems und zerebrovaskuläre Zustände“ [broad], Tod jeglicher Ursache) und der Ischämischen Herzkrankheit (SMQ „Ischämische Herzkrankheit“ [broad])“ spezifiziert. Somit ist die Erhebung von MACE-Ereignissen – wenn auch nicht explizit als Endpunkt benannt – im Rahmen der UE-Erhebung über Ereignisse, die zum Tod führen sowie Ereignisse, die über die genannten SMQs erfasst werden, als prädefiniert anzusehen. Kritisch anzumerken ist jedoch, dass im SAP noch weitere SMQs, beispielsweise die genannte SMQ „Ischämische

Herzkrankheit“ oder die SMQ „Osteoporose / Osteopenie“, definiert werden, deren Ergebnisse der pU in seinem Dossier für die relevante Teilpopulation jedoch nicht darstellt.

Der Endpunkt MACE wird für die vorliegende Nutzenbewertung aus den folgenden Gründen nicht herangezogen:

Anhand der vorliegenden Angaben im Dossier kann nicht beurteilt werden, ob der Endpunkt MACE – im Sinne von schweren bzw. schwerwiegenden kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen – mit der beschriebenen Operationalisierung ausreichend messsicher abgebildet wird. Zum einen liegen keine Angaben zu den Ereignissen vor, die in der vorgelegten Teilpopulation in die Einzelkomponenten „nichttödlicher Myokardinfarkt“ und „nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen“ eingegangen sind. Aus den Angaben für die Gesamtpopulation der Studie HERO geht hervor, dass unter den ohnehin wenigen aufgetretenen Ereignissen teilweise solche waren, die nicht zwangsläufig MACE-Ereignissen zugeordnet werden können. Dies ist beispielsweise der bevorzugte Begriff (PT) „Troponin erhöht“. Zum anderen fehlen auch Informationen zum jeweiligen Schweregrad der erfassten Ereignisse, was zur Beurteilung eines MACE-Ereignisses notwendig ist. Es ist damit unklar, ob alle Ereignisse, die in die Analysen zur relevanten Teilpopulation eingegangen sind, tatsächlich schwere bzw. schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse im Sinne eines MACE-Ereignisses abbilden. Hierzu erfolgt bei MACE-Endpunkten üblicherweise eine Adjudizierung der in den Endpunkt eingehenden Ereignisse. In der Studie HERO erfolgte eine solche Adjudizierung jedoch nicht. Dies kritisiert auch die Zulassungsbehörde im EPAR [10].

Insgesamt ist die Operationalisierung des Endpunkts MACE einhergehend mit der unklaren Messsicherheit nicht geeignet, um patientenrelevante schwere bzw. schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse abzubilden. Der Endpunkt wird aufgrund der beschriebenen Kritikpunkte nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Davon unbenommen wäre der Endpunkt bei geeigneter Operationalisierung der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen. Unabhängig von den beschriebenen Kritikpunkten zum Endpunkt MACE zeigen sich auf Basis der häufigen UEs, SUEs, schwere UEs oder Abbrüche der UEs keine auffälligen Unterschiede bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen (siehe I Anhang D).

I 3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25)	SUEs	Schwere UEs[a]	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
HERO	N	N	–[b]	H[c]	–[b]	N	N	H[d]	–

a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
b. Der pU legt nicht die geforderten Analysen mit einem Responsekriterium von ≥ 10 Punkten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1).
c. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie unklarer Anteil der in die Auswertung eingegangenen Patienten
d. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; H: hoch; N: niedrig; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-PR25: Quality of Life Questionnaire – Prostate 25; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, SUEs und schwere UEs wird als niedrig bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 erhobenen Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird nicht bewertet, da der pU nicht die geforderten Analysen mit einem Responsekriterium von ≥ 10 Punkten vorlegt (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1).

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D VAS, wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie aufgrund des unklaren Anteils der in die Auswertung eingegangenen Patienten als hoch bewertet. Laut pU gingen in die Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte zwar alle Patienten der relevanten Teilpopulation ein. Gleichzeitig gibt der pU jedoch an, dass bei Patienten ohne Ausgangswert und / oder ohne Wert im weiteren Studienverlauf eine Zensierung zu Tag 1 erfolgte. Von diesen Patienten gingen somit de facto keine Zeiten in die Auswertung ein. Die exakte Anzahl dieser Patienten lässt sich nicht genau benennen. Auf Basis der Angaben zu den Rückläufen bei der EQ-5D VAS

ist die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten als ausreichend groß einzuschätzen, sodass die Auswertung für die Nutzenbewertung herangezogen wird.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch als hoch bewertet.

I 3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Relugolix mit Leuprorelin für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang C, die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs sowie Abbruch wegen UEs in I Anhang D dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Relugolix		Leuprorelin		Relugolix vs. Leuprorelin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert[b]
HERO					
Mortalität					
Gesamtüberleben	427	n. e. 3 (0,7)	213	n. e. 4 (1,9)	0,36 [0,08; 1,62]; 0,185
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 – Symptomskalen	geforderte Analysen mit Responsekriterium von ≥ 10 Punkten fehlen[c]				
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS[d]	k. A.[e]	n. e. 107 (25,1[f])	k. A.[e]	11,5 [11,3; n. b.] 60 (28,2[f])	0,89 [0,65; 1,22]; 0,465
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25	geforderte Analysen mit Responsekriterium von ≥ 10 Punkten fehlen[c]				

a. eigene Umrechnung der Zeitangaben in Monate
b. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach Region (Nord- und Südamerika/ Europa/ Asien/ restliche Regionen) und Alter (≤ 75 Jahre/ > 75 Jahre)
c. Der pU legt für die relevante Teilpopulation für den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte vor. Gemäß den vom G-BA zur Verfügung gestellten „Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung“ [15] sind bei Auswertungen zum Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie den entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodulen lediglich Auswertungen zur bisher akzeptierten MID von 10 Punkten im Dossier darzustellen (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1).
d. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
e. Laut pU gingen alle Patienten der relevanten Teilpopulation in die Auswertung ein. Gleichzeitig gibt der pU an, dass bei Patienten ohne Ausgangswert und / oder ohne Wert im Studienverlauf eine Zensierung zu Tag 1 erfolgte. Von diesen Patienten gingen somit de facto keine Zeiten in die Auswertung ein. Die genaue Anzahl dieser Patienten lässt sich nicht exakt benennen. Auf Basis der Angaben zu den Rückläufen ist die Anzahl der in die Auswertung eingegangener Patienten als ausreichend groß einzuschätzen.
f. Prozentangabe bezieht sich auf die Anzahl der in diesen Arm randomisierten Patienten

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-PR25: Quality of Life Questionnaire – Prostate 25; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala

Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Relugolix		Leuprorelin		Relugolix vs. Leuprorelin
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI][a]; p-Wert[b]
HERO					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	427	396 (92,7)	213	201 (94,4)	–
SUEs	427	40 (9,4)	213	27 (12,7)	0,74 [0,47; 1,17]; 0,204
schwere UEs[c]	427	64 (15,0)	213	35 (16,4)	0,91 [0,63; 1,33]; 0,736
Abbruch wegen UEs	427	12 (2,8)	213	1 (0,5)	5,99 [0,78; 45,73]; 0,0502

a. RR, KI (asymptotisch); unstratifiziert
b. p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [17])
c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.1.2.2 und Abschnitt I 3.2.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25)

Für die Endpunkte der Symptomatik, erfasst mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25, liegen nicht die geforderten Analysen mit einem Responsekriterium von ≥ 10 Punkten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse aller Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ PR-25 mit dem Responsekriterium von ≥ 15 Punkten sind ergänzend im I Anhang B dargestellt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde mit der EQ-5D VAS erfasst. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte herangezogen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 liegen nicht die geforderten Analysen mit einem Responsekriterium von ≥ 10 Punkten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse aller Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ PR-25 mit dem Responsekriterium von ≥ 15 Punkten sind ergänzend im I Anhang B dargestellt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs,

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Es wurden keine spezifischen UEs ausgewählt. Ausführungen zum vom pU vorgelegten Endpunkt MACE finden sich in Abschnitt I 3.2.1.

I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)
- Gleason-Score zu Studienbeginn (< 8 vs. ≥ 8)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Bei binären Endpunkten basiert die Interaktionstestung des pU auf dem Odds Ratio und nicht auf dem relativen Risiko. Vor allem bei höheren Risiken für ein Ereignis kann dies zu Unterschieden in den Ergebnissen führen. Aus diesem Grund wurde für die vorliegende Bewertung nachträglich eine Interaktionstestung auf Basis der relativen Risiken mittels Q-Test

vorgenommen, sofern aus der Auswertung des pU eine zum Niveau von 0,2 statistisch signifikante Effektmodifikation vorliegt. Es zeigen sich keine qualitativen Unterschiede zwischen den Testergebnissen auf Basis der Odds Ratios und der relativen Risiken. Daher wurden die vom pU vorgelegten Testergebnisse herangezogen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Subgruppenanalysen liegen für alle eingeschlossenen Endpunkte vor. Es zeigen sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [18].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt I 3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Relugolix vs. Leuprorelin (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Relugolix vs. Leuprorelin** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%)** **Effektschätzung [95 %-KI];** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit**[a]	**Ableitung des Ausmaßes**[b]
Gesamte Beobachtungsdauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,36 [0,08; 1,62]; p = 0,185	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verkürzte Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25)	geforderte Analysen mit Responsekriterium von ≥ 10 Punkten fehlen[c]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Verschlechterung ≥ 15 Punkte		
EQ-5D VAS	n. e. vs. 11,5 HR: 0,89 [0,65; 1,22]; p = 0,465	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 und EORTC PR-25	geforderte Analysen mit Responsekriterium von ≥ 10 Punkten fehlen[c]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	9,4 % vs. 12,7 % RR: 0,74 [0,47; 1,17]; p = 0,204	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	15,0 % vs. 16,4 % RR: 0,91 [0,63; 1,33]; p = 0,736	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	2,8 % vs. 0,5 % RR: 5,99 [0,78; 45,73]; p = 0,0502	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
c. Der pU legt für die relevante Teilpopulation für den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte vor. Gemäß den vom G-BA zur Verfügung gestellten „Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung“ [15] sind bei Auswertungen zum Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie den entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodulen lediglich Auswertungen zur bisher akzeptierten MID von 10 Punkten im Dossier darzustellen (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1).

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MID: Minimal important Difference; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-PR25: Quality of Life Questionnaire – Prostate 25; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis VAS: visuelle Analogskala

I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin

Positive Effekte	**Negative Effekte**
Gesamte Beobachtungsdauer	
–	–
Verkürzte Beobachtungsdauer	
–	–
Für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht die geforderten Analysen mit einem Responsekriterium von ≥ 10 Punkten vor.	

In der Gesamtschau zeigen sich weder positive noch negative Effekte. Für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25, legt der pU nicht die geforderten Analysen mit einem Responsekriterium von ≥ 10 Punkten vor. Bei Betrachtung der Ergebnisse mit einem Responsekriterium von ≥ 15 Punkten zeigt sich in keiner Skala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bzw. ist der Effekt in der Skala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 nicht mehr als geringfügig. Für die Skala Miktionsbeschwerden des EORTC QLQ-PR25 liegt bei Anwendung des Responsekriteriums von ≥ 10 Punkten möglicherweise ein negativer Effekt vor.

Es ergibt sich zusammenfassend für Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt, kein Zusatznutzen von Relugolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

I 4 Fragestellungen 1 und 3: Patienten, für die eine lokale Therapie infrage kommt, und Patienten mit PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Relugolix (Stand zum 03.08.2022)
- bibliografische Recherche zu Relugolix (letzte Suche am 03.08.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Relugolix (letzte Suche am 24.08.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Relugolix (letzte Suche am 03.08.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Relugolix (letzte Suche am 24.10.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Der pU identifiziert für die Nutzenbewertung fragestellungsübergreifend die Studie HERO (siehe Abschnitt I 3.1.1).

Fragestellung 1

Der pU gibt an, dass für Patienten, für die eine lokale Therapie infrage kommt (Fragestellung 1), keine relevanten Daten aus der Studie HERO zur Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix vorliegen. Die Einschätzung des pU ist sachgerecht.

Fragestellung 3

Der pU gibt an, dass für Patienten mit PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie (Fragestellung 3) keine relevanten Daten aus der Studie HERO zur Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix vorliegen.

Für Patienten mit Rezidiv hat der G-BA lokale Therapien ggf. in Kombination mit einer konventionellen ADT oder Bicalutamid unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Wie in Abschnitt I 3.1.2.2 dargelegt, ist davon auszugehen, dass in der Studie HERO für einen unbekannten, wenn auch geringen Anteil an Patienten mit Rezidiv (Gruppe A der Studie HERO) ein lokale Therapie, hier die Salvagestrahlentherapie, noch infrage gekommen wäre. Diese Patienten wären Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung zuzuordnen.

Die Einschätzung des pU, dass keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten zu Fragestellung 3 vorliegen, ist insofern sachgerecht, als für den Anteil an Patienten der Studie HERO, für die potenziell eine lokale Therapie noch infrage gekommen wäre, die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie HERO mit Leuprorelin nicht umgesetzt ist.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, für die eine lokale Therapie infrage kommt (Fragestellung 1), und Patienten mit PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie (Fragestellung 3) keine Daten vor. Daraus ergibt sich weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 3 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, für die eine lokale Therapie infrage kommt (Fragestellung 1), und Patienten mit PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie (Fragestellung 3) jeweils keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen für diese Patienten nicht belegt.

Die Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

I 5 Fragestellungen 4a und 4b: Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom, für die eine Kombinationsbehandlung infrage bzw. nicht infrage kommt

I 5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Relugolix (Stand zum 03.08.2022)
- bibliografische Recherche zu Relugolix (letzte Suche am 03.08.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Relugolix (letzte Suche am 24.08.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Relugolix (letzte Suche am 03.08.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Relugolix (letzte Suche am 24.10.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Der pU identifiziert für die Nutzenbewertung fragestellungsübergreifend die Studie HERO (siehe Abschnitt I 3.1.1).

Der pU gibt an, dass für Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), für die eine Kombinationsbehandlung infrage kommt (Fragestellung 4a) bzw. nicht infrage kommt (Fragestellung 4b), keine Daten aus der Studie HERO zur Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix vorliegen. Der pU ordnet aufgrund des guten Allgemeinzustands der Patienten der Studie HERO alle Patienten mit mHSPC der Fragestellung 4a zu. Für diese Patienten sei die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie HERO (Monotherapie mit Leuprorelin) nicht umgesetzt. Der pU stellt die Ergebnisse ergänzend in seinem Dossier dar.

Die Einschätzung des pU ist sachgerecht. Für die Patienten der Studie HERO mit mHSPC wird davon ausgegangen, dass für diese aufgrund des guten Allgemeinzustands (ECOG-PS 0 oder1) und dem Ausschluss von Patienten mit relevanten Komorbiditäten (wie kardiovaskuläre Ereignisse) noch grundsätzlich eine Kombinationstherapie infrage kommt. Für diese Patienten ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie HERO mit Leuprorelin als Monotherapie nicht umgesetzt.

I 5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit mHSPC, für die eine Kombinationsbehandlung infrage kommt (Fragestellung 4a) bzw. nicht infrage kommt (Fragestellung 4b), keine Daten vor. Daraus ergibt sich bei Patienten mit mHSPC weder für Fragestellung 4a noch für Fragestellung 4b der vorliegenden Nutzenbewertung ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit mHSPC, für die eine Kombinationsbehandlung infrage kommt (Fragestellung 4a) bzw. nicht infrage kommt (Fragestellung 4b) jeweils keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen für diese Patienten nicht belegt.

Die Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

I 6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Relugolix – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom[b]			
1	Patienten, für die eine lokale Therapie infrage kommt	▪ radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie oder ▪ perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation[c] oder Bicalutamid oder ▪ perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer HDR-Brachytherapie (nur für Patienten der klinischen Kategorie cT3)	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt	▪ die konventionelle Androgendeprivation[c] oder ▪ Bicalutamid	Zusatznutzen nicht belegt[d]
3	Patienten mit PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie	Patientenindividuelle Therapie[e] unter Auswahl von ▪ Salvageprostatektomie, ▪ perkutaner Salvagestrahlentherapie und ▪ perkutaner Salvagestrahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation[c] oder Bicalutamid; unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)[f, g]			
4a	Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung infrage kommt	▪ konventionelle Androgendeprivation[c] in Kombination mit Apalutamid oder ▪ konventionelle Androgendeprivation[c] in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom) oder ▪ konventionelle Androgendeprivation[c] in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon oder ▪ konventionelle Androgendeprivation[c] in Kombination mit Enzalutamid	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Relugolix – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
4b	Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung nicht infrage kommt	▪ konventionelle Androgendeprivation[c]	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Es wird davon ausgegangen, dass keine Fernmetastasierung (M0) vorliegt. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die individuelle therapeutische Entscheidung in der Zielpopulation gegen eine langfristige Beobachtung getroffen wurde. Das beobachtende Abwarten wird daher im vorliegenden Fall nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.
c. Unter konventioneller Androgendeprivation wird gemäß G-BA im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. Zur Umsetzung einer medikamentösen Kastration im Rahmen einer konventionellen Androgendeprivation werden die Wirkstoffe Buserelin, Leuprorelin, Goserelin, Triptorelin (GnRH-Agonisten) sowie Degarelix (GnRH-Antagonist) als geeignet erachtet. Im Rahmen einer klinischen Studie wird dabei die Auswahl von nur einem dieser Wirkstoffe (Single-Komparator-Studie) als ausreichend erachtet.
d. In die Studie HERO wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.
e. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).
f. Es wird davon ausgegangen, dass eine Fernmetastasierung (M1) vorliegt.
g. Gemäß G-BA ist nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse eine alleinige konventionelle Androgendeprivation nur für Patienten mit mHSPC, für die hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen Androgendeprivation – nicht infrage kommt, indiziert (Fragestellung 4b).

Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; HDR: high dose rate; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 7 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2022 [Zugriff: 13.12.2022]. URL: https://www.g-ba.de/richtlinien/42/.

2. Millennium Pharmaceuticals. A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TAK-385, Together With a Leuprorelin Observational Cohort, in Participants With Prostate Cancer [online]. 2018 [Zugriff: 26.10.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083185.

3. Millenium Pharmaceuticals. 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; study C27002; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

4. accord. Orgovyx 120 mg Filmtabletten; Fachinformation [online]. 2022 [Zugriff: 29.11.2022]. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2022-11/Accord_Fachinformation_Orgovyx%20%28Relugolix%29.pdf.

5. Myovant Sciences. 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; study MVT-601-3201; clinical study report (primary analysis) [unveröffentlicht]. 2020.

6. Myovant Sciences. 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; study MVT-601-3201; clinical study report (final analysis) [unveröffentlicht]. 2021.

7. Myovant Sciences. 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 [online]. 2017 [Zugriff: 26.10.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000160-15.

8. Myovant Sciences. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men With Advanced Prostate Cancer [online]. 2022 [Zugriff: 26.10.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085095.

9. Shore ND, Saad F, Cookson MS et al. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. N Engl J Med 2020; 382(23): 2187-2196. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004325.

10. European Medicines Agency. Orgovyx; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 05.12.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/orgovyx-epar-public-assessment-report_en.pdf.

11. RECORDATI. ELIGARD 22,5 mg (Leuprorelinacetat); Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 29.11.2022]. URL: https://www.fachinfo.de.

12. kohlpharma. Prostap 11,25 mg/ml Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel; (entspricht Trenantone 11,25 mg/ml Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel); Fachinformation [online]. 2022 [Zugriff: 17.02.2023]. URL: https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000.

13. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Leitlinie Prostatakarzinom; Langversion 6.2 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatatkarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf.

14. Parker C, Castro E, Fizazi K et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020; 31(9): 1119-1134. https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5. November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [online]. [Zugriff: 05.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs.

16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 04.07.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-40_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

17. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1.

18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: http://www.clinicaltrials.gov
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(relugolix OR TAK-385) AND prostate

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
relugolix* OR TAK-385 OR TAK385

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: https://trialsearch.who.int
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
relugolix OR TAK-385 OR TAK385 OR TAK 385

I Anhang B Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte

Tabelle 19: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin – ergänzende Darstellung (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Relugolix		Leuprorelin		Relugolix vs. Leuprorelin
	N[a]	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] Patienten mit Ereignis n (%[c])	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] Patienten mit Ereignis n (%[c])	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
HERO					
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen[e, f]					
Fatigue	k. A.	11,3 [11,1; n. b.] 187 (43,8)	k. A.	11,7 [11,1; n. b.] 86 (40,4)	1,13 [0,87; 1,45]; 0,368
Übelkeit und Erbrechen	k. A.	n. e. 90 (21,1)	k. A.	n. e. 47 (22,1)	0,93 [0,65; 1,32]; 0,685
Schmerzen	k. A.	11,1 [8,5; 11,2] 211 (49,4)	k. A.	11,2 [10,8; n. b.] 96 (45,1)	1,14 [0,90; 1,46]; 0,278
Dyspnoe	k. A.	11,5 [11,5; n. b.] 138 (32,3)	k. A.	11,3 [11,2; n. b.] 78 (36,6)	0,84 [0,63; 1,11]; 0,213
Schlaflosigkeit	k. A.	8,5 [8,3; 11,3] 220 (51,5)	k. A.	11,0 [8,2; n. b.] 108 (50,7)	1,06 [0,84; 1,34]; 0,628
Appetitverlust	k. A.	n. e. 99 (23,2)	k. A.	n. e. 44 (20,7)	1,11 [0,77; 1,58]; 0,580
Verstopfung	k. A.	11,5 [11,5; n. b.] 146 (34,2)	k. A.	n. e. 62 (29,1)	1,16 [0,86; 1,57]; 0,319
Diarrhö	k. A.	n. e. 139 (32,6)	k. A.	n. e. 50 (23,5)	1,45 [1,05; 2,00]; 0,026
EORTC QLQ-PR25 – Symptomskalen[e, f]					
Miktionsbeschwerden	k. A.	n. e. 143 (33,5)	k. A.	11,3 [11,3; n. b.] 56 (26,3)	1,33 [0,98; 1,81]; 0,072
Darmsymptomatik	k. A.	n. e. 94 (22,0)	k. A.	n. e. 36 (16,9)	1,31 [0,89; 1,92]; 0,170
hormonbehandlungs-bezogene Symptome	k. A.	11,0 [8,3; 11,3] 214 (50,1)	k. A.	11,0 [8,3; 11,2] 111 (52,1)	0,99 [0,79; 1,25]; 0,960
Inkontinenzhilfe	keine geeigneten Daten[g]				

Tabelle 19: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin – ergänzende Darstellung (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Relugolix		Leuprorelin		Relugolix vs. Leuprorelin
	N[a]	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] Patienten mit Ereignis n (%[c])	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] Patienten mit Ereignis n (%[c])	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30[f, h]					
globaler Gesundheitsstatus	k. A.	11,1 [8,3; 11,2] 215 (50,4)	k. A.	11,1 [8,5; n. b.] 101 (47,4)	1,06 [0,84; 1,35]; 0,608
körperliche Funktion	k. A.	n. e. 97 (22,7)	k. A.	n. e. 42 (19,7)	1,15 [0,80; 1,65]; 0,463
Rollenfunktion	k. A.	11,2 [11,0; n. b.] 200 (46,8)	k. A.	11,2 [11,1; n. b.] 90 (42,3)	1,19 [0,93; 1,52]; 0,176
emotionale Funktion	k. A.	11,5 [11,5; n. b.] 113 (26,5)	k. A.	11,7 [n. b.] 61 (28,6)	0,91 [0,67; 1,25]; 0,561
kognitive Funktion	k. A.	11,2 [11,0; n. b.] 198 (46,4)	k. A.	11,1 [8,3; n. b.] 103 (48,4)	0,94 [0,74; 1,20]; 0,626
soziale Funktion	k. A.	11,2 [11,1; n. b.] 186 (43,6)	k. A.	11,2 [9,0; n. b.] 96 (45,1)	0,93 [0,73; 1,19]; 0,572
EORTC QLQ-PR25[f, h]					
sexuelle Aktivität	k. A.	n. e. 102 (23,9)	k. A.	n. e. 65 (30,5)	0,76 [0,55; 1,03]; 0,078
Sexualfunktion	keine geeigneten Daten[g]				

a. Laut pU gingen alle Patienten der relevanten Teilpopulation in die Auswertung ein. Gleichzeitig gibt der pU an, dass bei Patienten ohne Ausgangswert und / oder ohne Wert im Studienverlauf eine Zensierung zu Tag 1 erfolgte. Von diesen Patienten gingen somit de facto keine Zeiten in die Auswertung ein. Die genaue Anzahl dieser Patienten lässt sich nicht exakt benennen. Auf Basis der Angaben zu den Rückläufen ist die Anzahl der in die Auswertung eingegangener Patienten als ausreichend groß einzuschätzen.
b. eigene Umrechnung der Zeitangaben in Monate
c. Prozentangabe bezieht sich auf die Anzahl der in diesen Arm randomisierten Patienten
d. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach Region (Nord- und Südamerika/ Europa/ Asien/ restliche Regionen) und Alter (≤ 75 Jahre/ > 75 Jahre)
e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
f. Für die Auswertungen der Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25) gibt der pU an, die Erhebung aus der Visite zum 30-Tage-Safety-Follow-up nicht zu berücksichtigen, da er nur die Auswirkungen der jeweiligen Behandlung untersuchen wolle. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht.
g. Für 56 % bzw. 61 % der Patienten lag zu Studienbeginn keine Erhebung zur Inkontinenzhilfe bzw. zur Sexualfunktion vor. Mindestens dieser Anteil an Patienten wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Das Vorgehen des pU stellt nicht sicher, dass die Belastung von Patienten, die erst im Verlauf der Behandlung eine Inkontinenz entwickeln bzw. sexuell aktiv werden, erfasst wird.
h. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

Tabelle 19: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin – ergänzende Darstellung (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Relugolix**		**Leuprorelin**		**Relugolix vs. Leuprorelin**
	N[a]	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b]** **Patienten mit Ereignis n (%[c])**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b]** **Patienten mit Ereignis n (%[c])**	**HR [95 %-KI]; p-Wert[d]**
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-PR25: Quality of Life Questionnaire – Prostate 25; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven (Fragestellung 2: Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt)

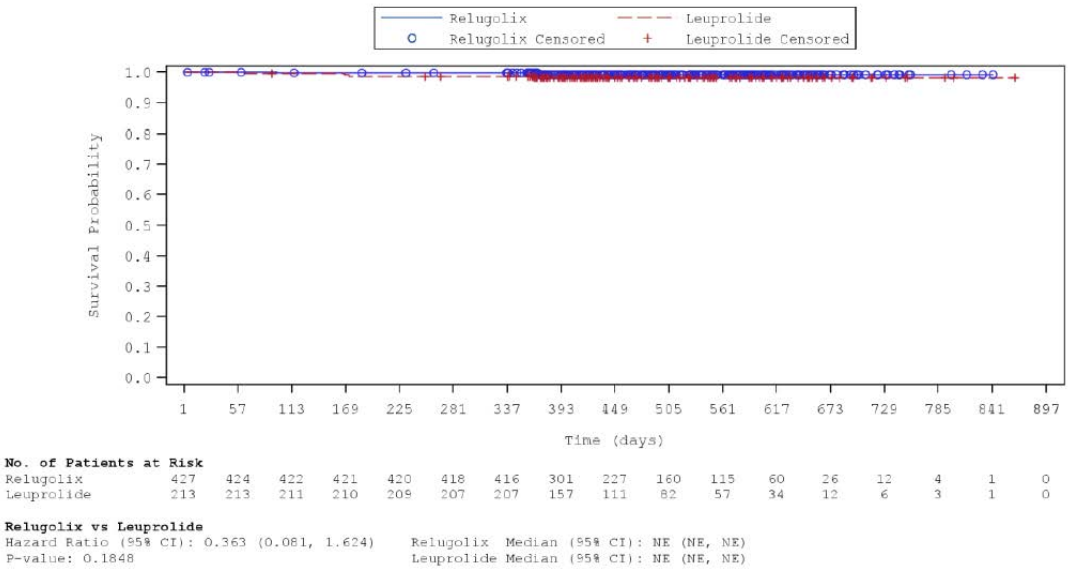

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

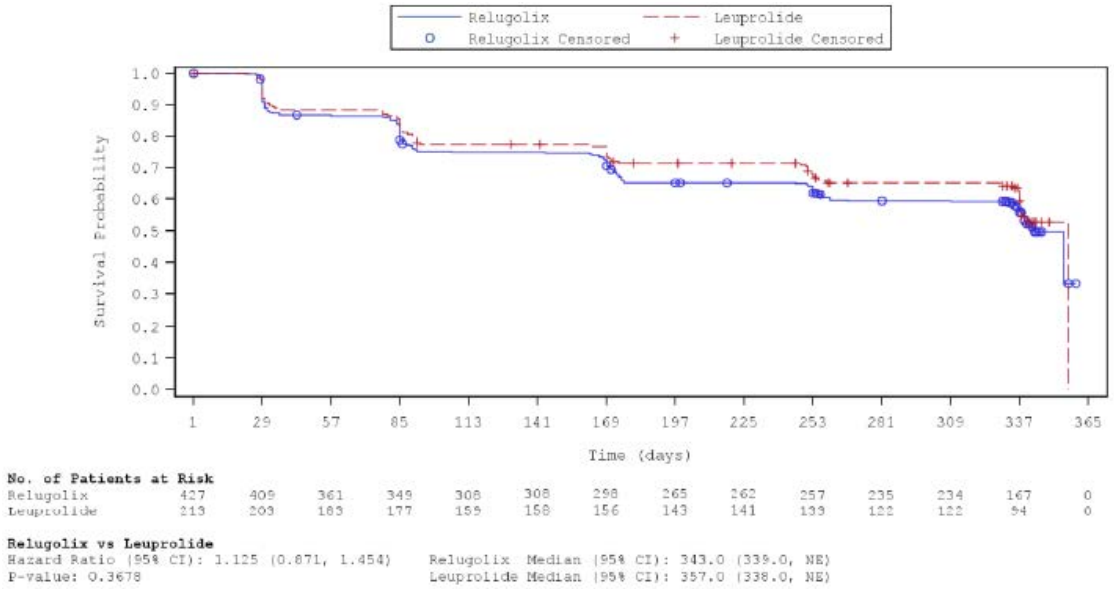

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

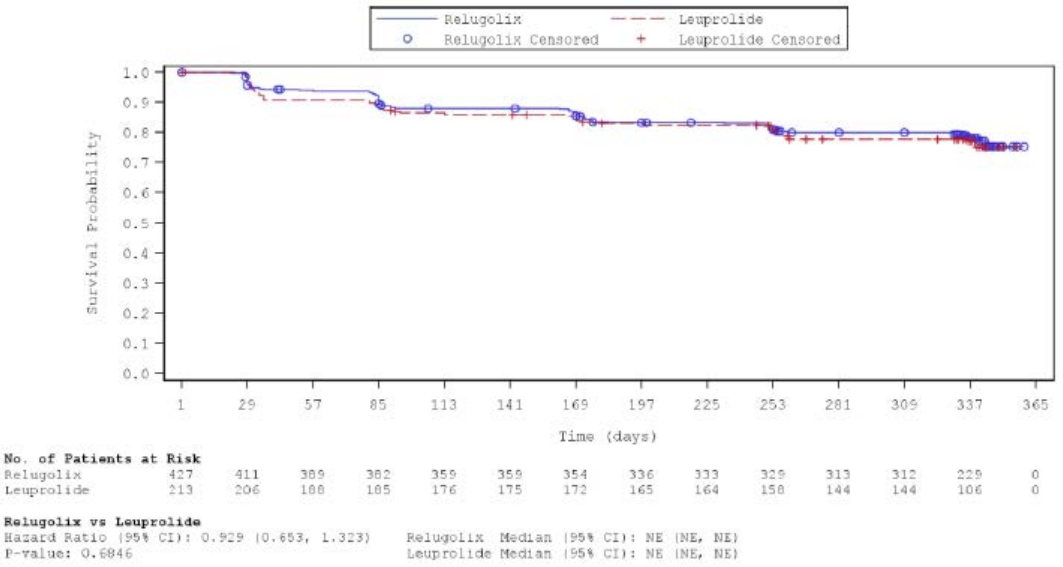

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

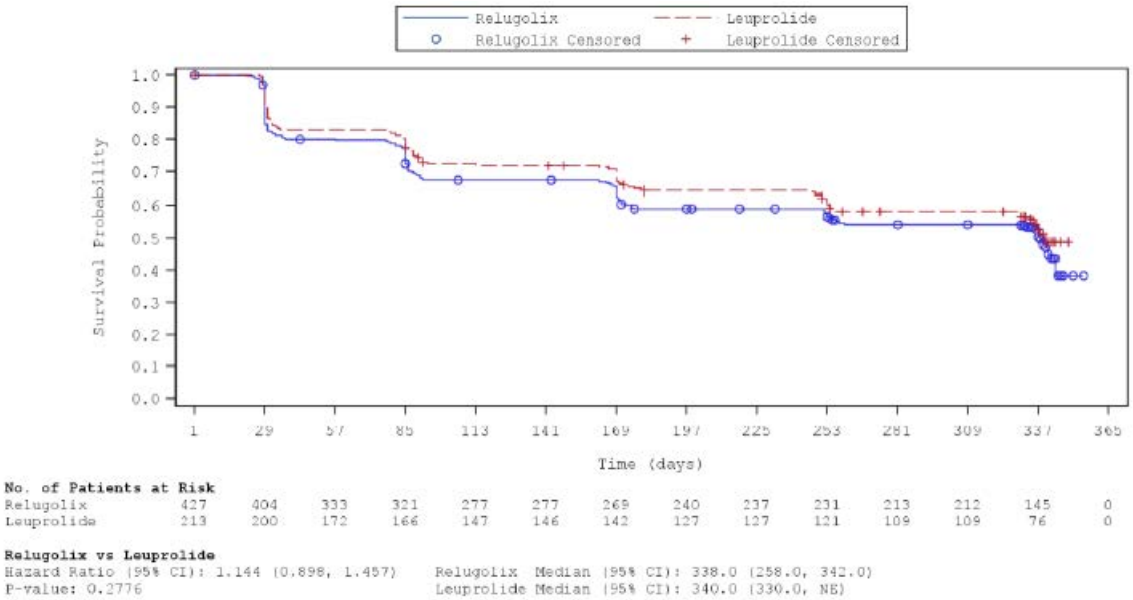

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

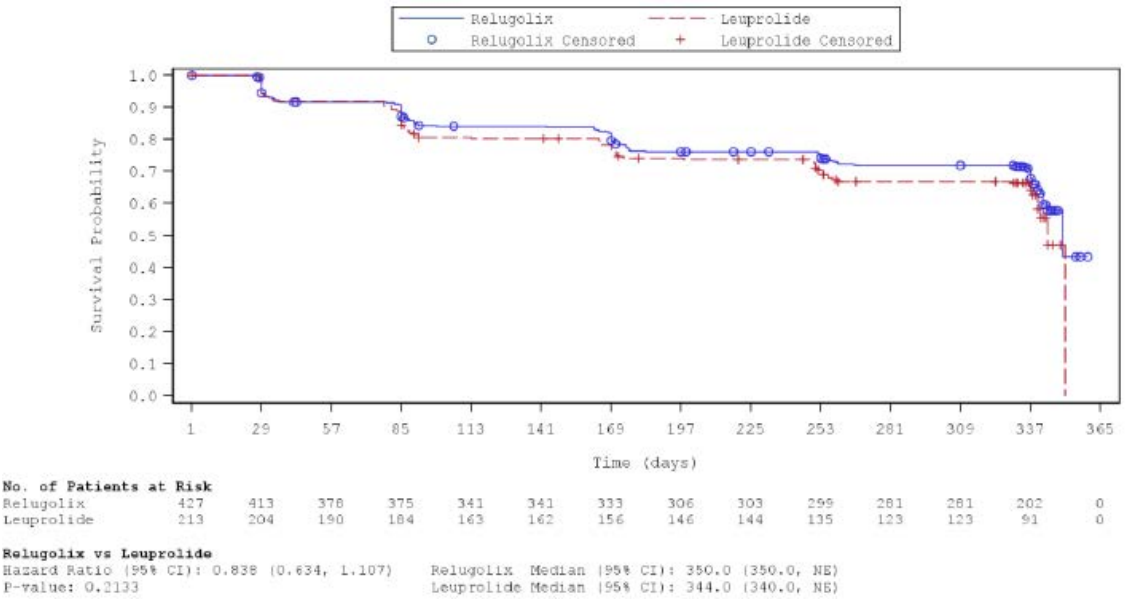

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

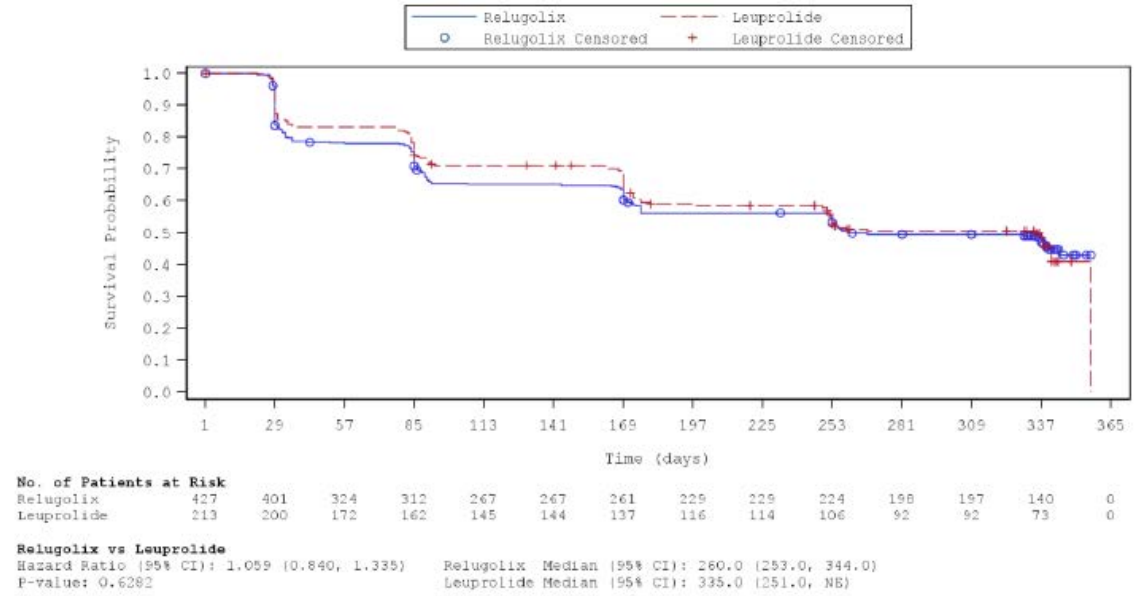

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

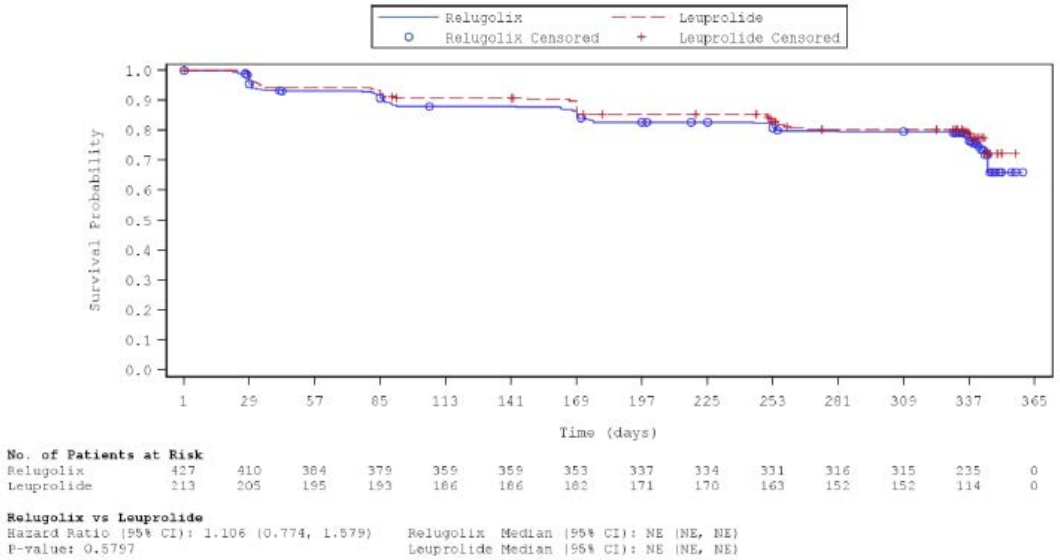

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

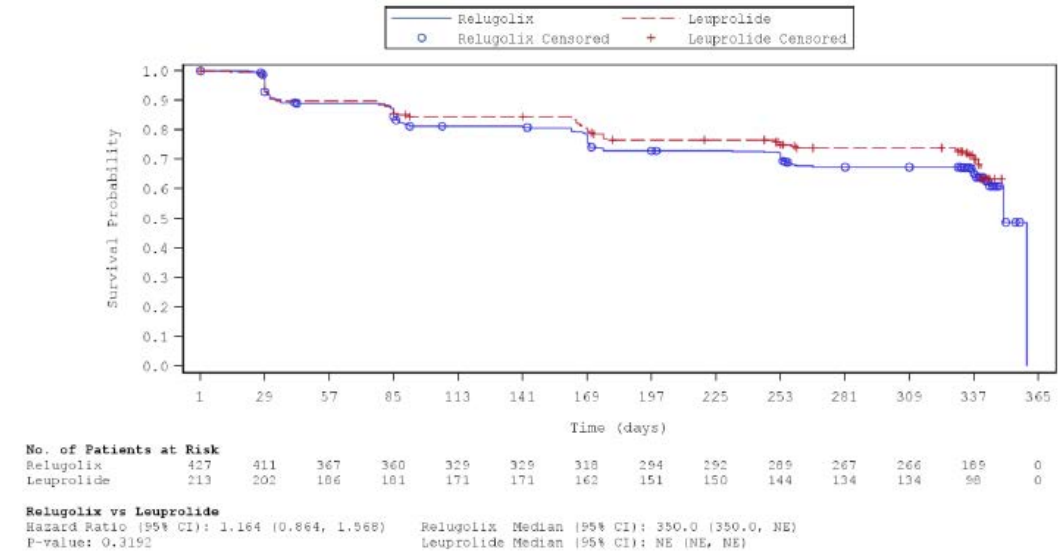

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

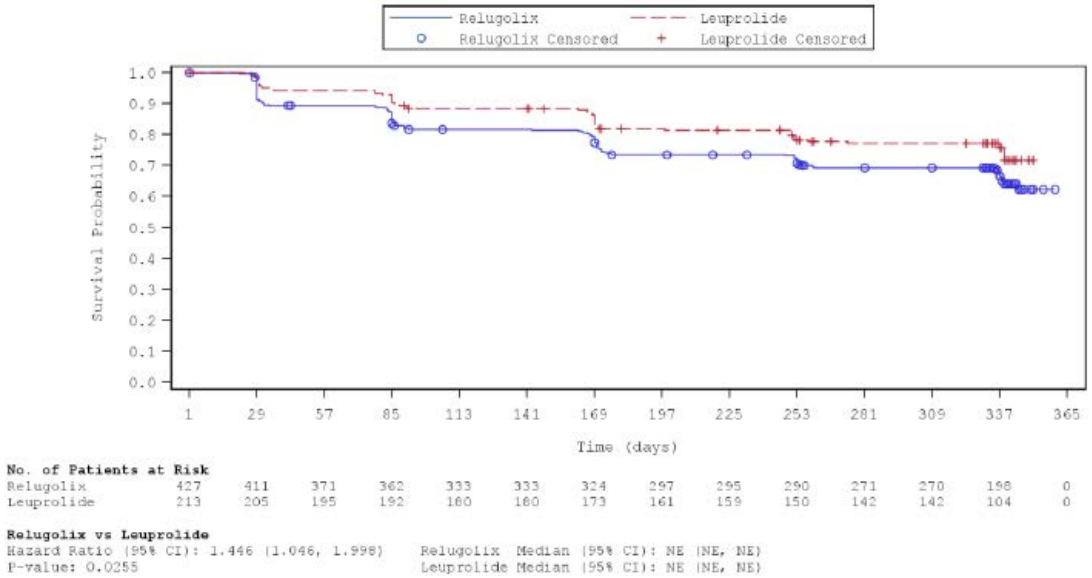

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

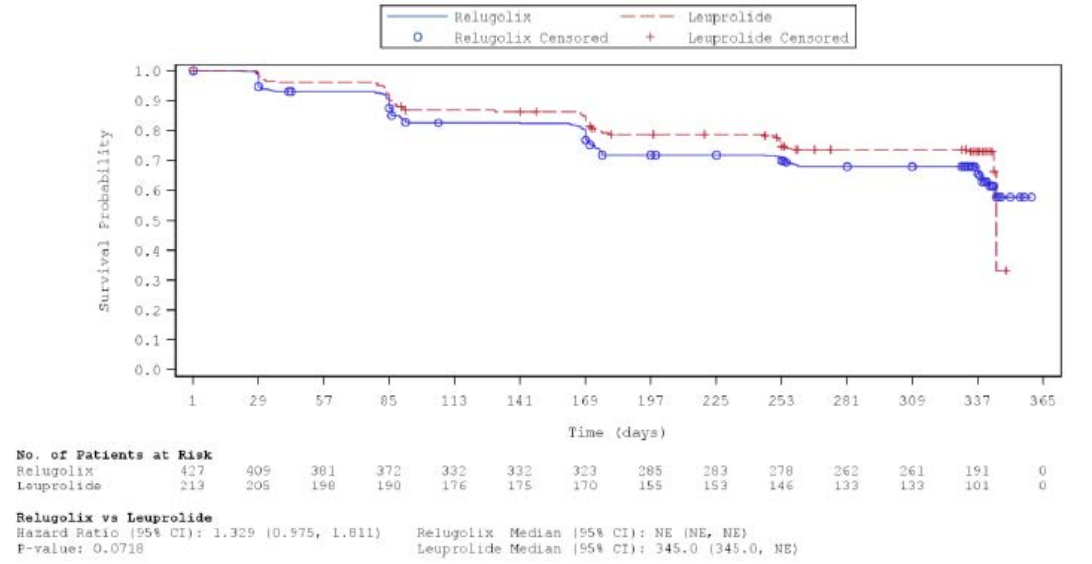

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Miktionsbeschwerden (EORTC QLQ-PR25), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

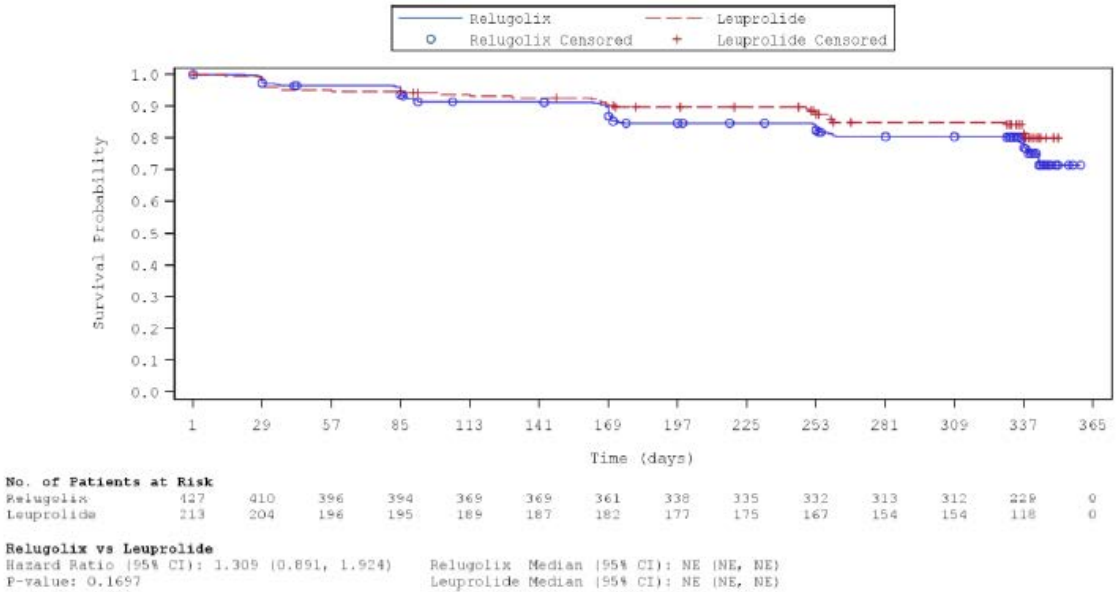

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Darmsymptomatik (EORTC QLQ-PR25), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

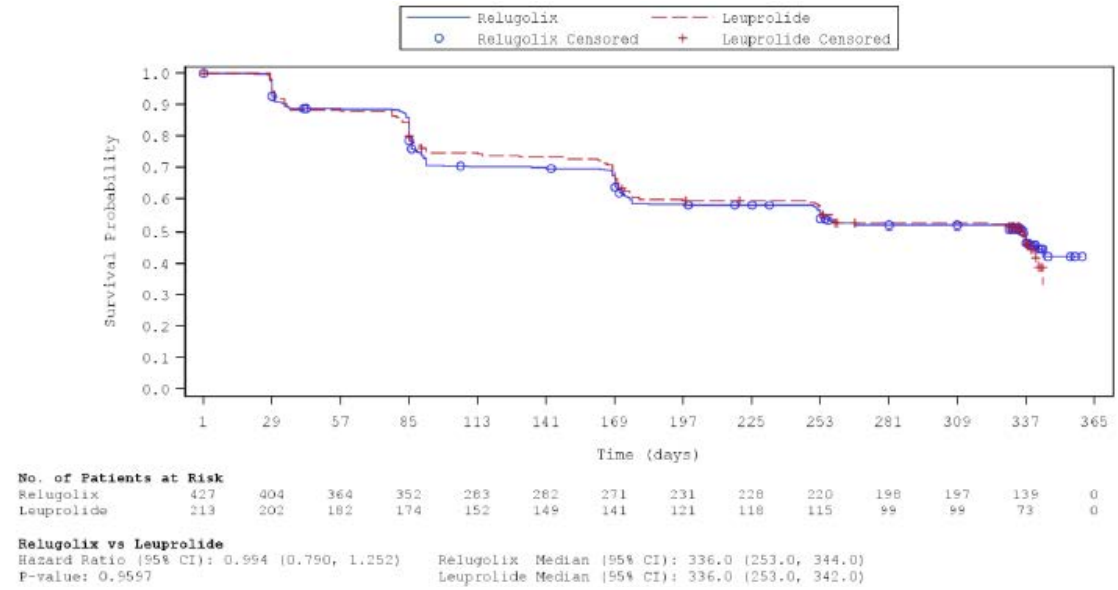

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt hormonbehandlungsbezogene Symptome (EORTC QLQ-PR25), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

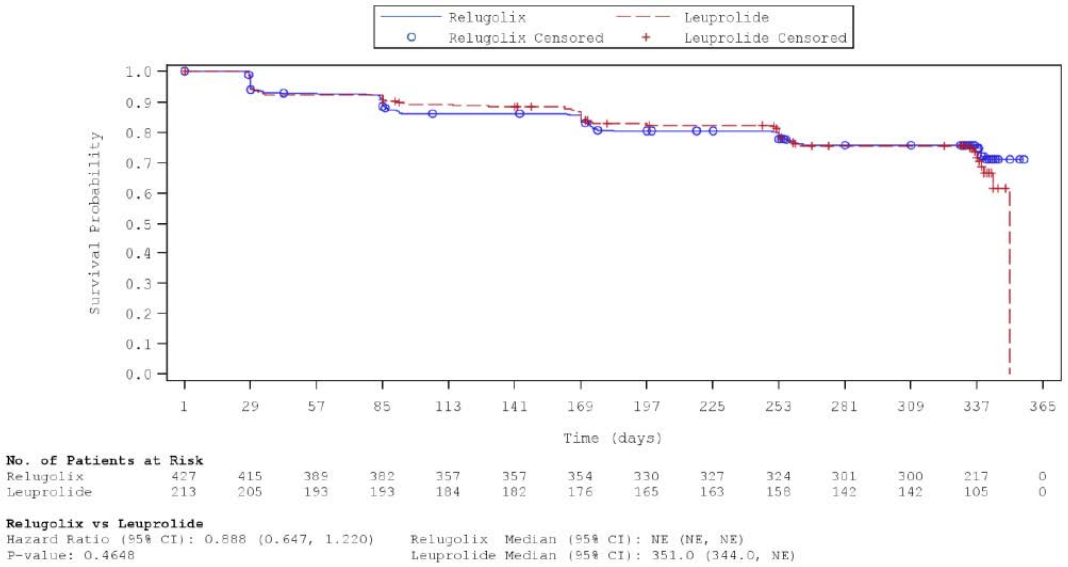

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

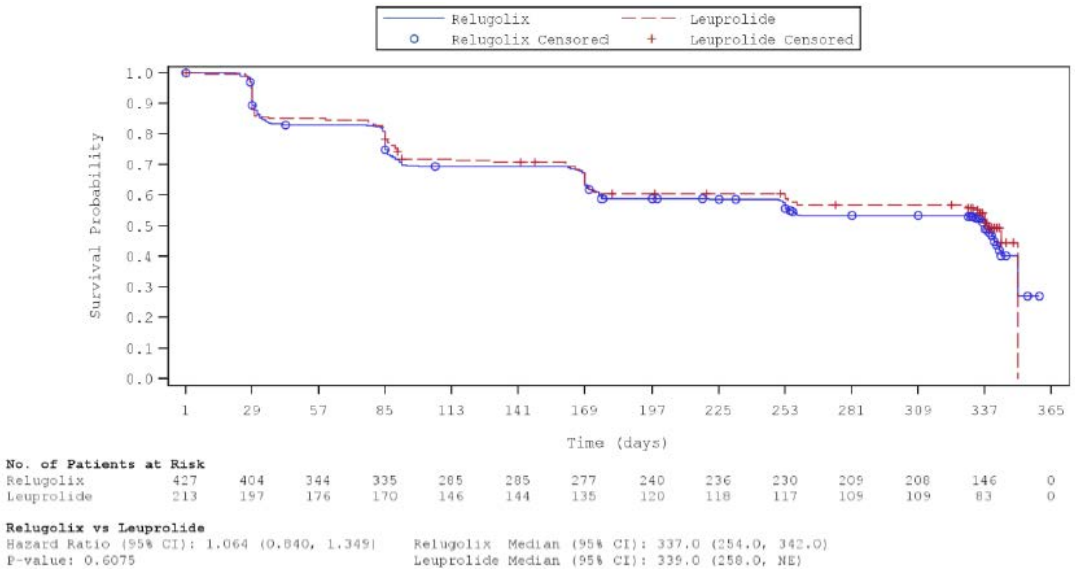

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

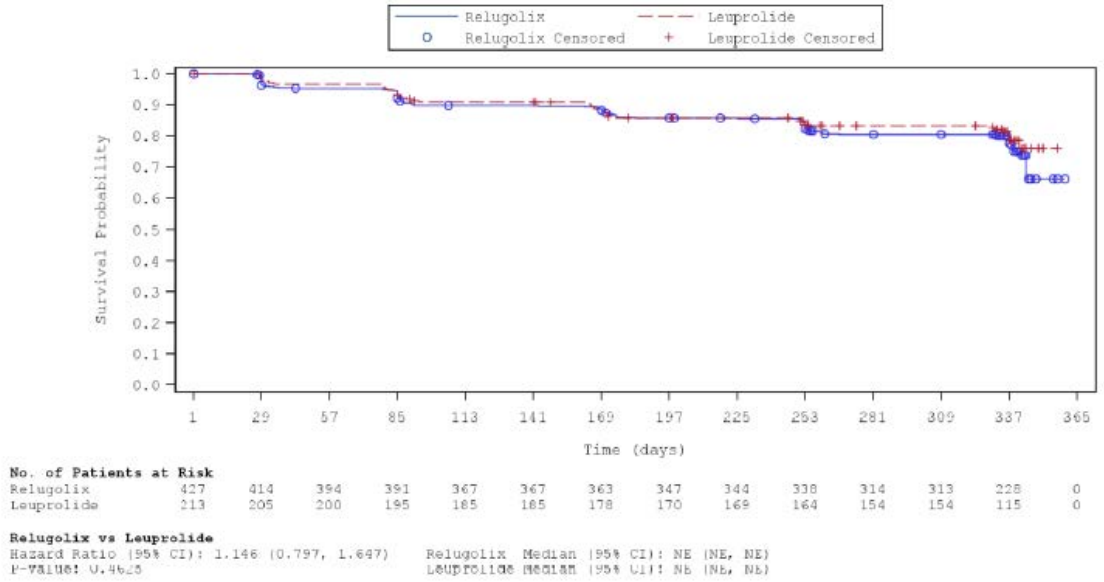

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

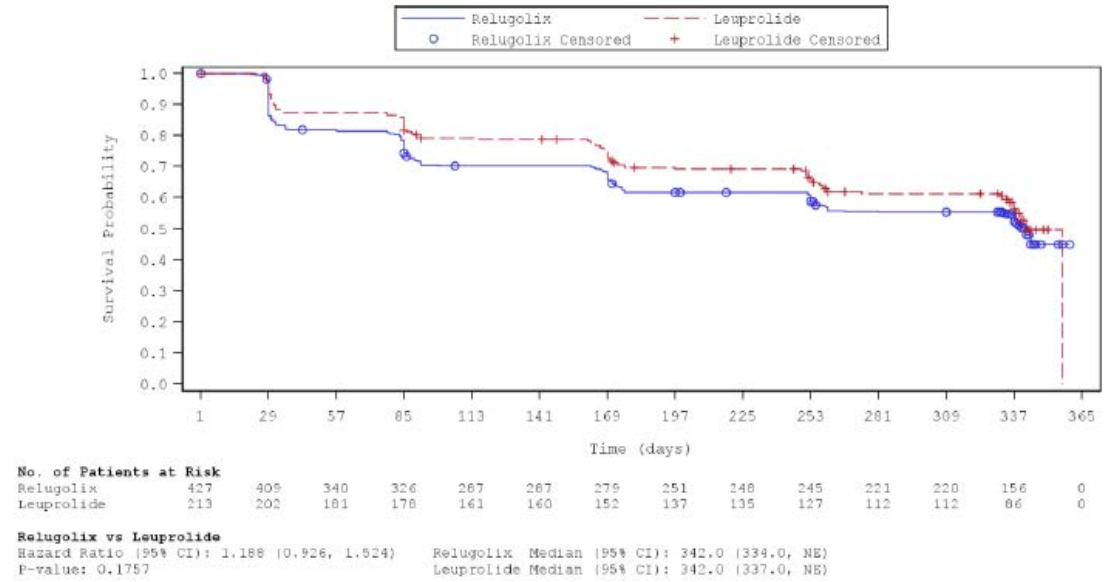

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

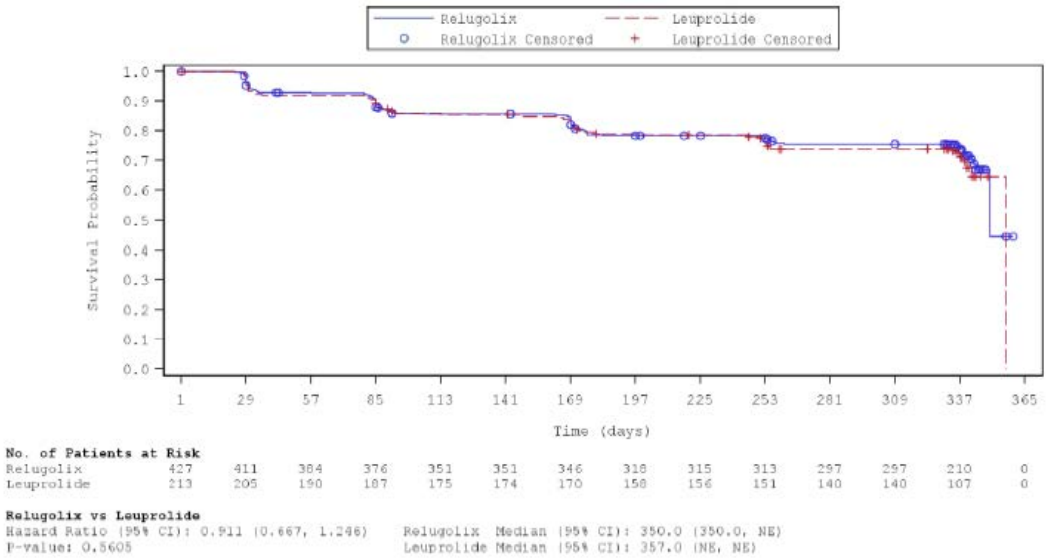

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

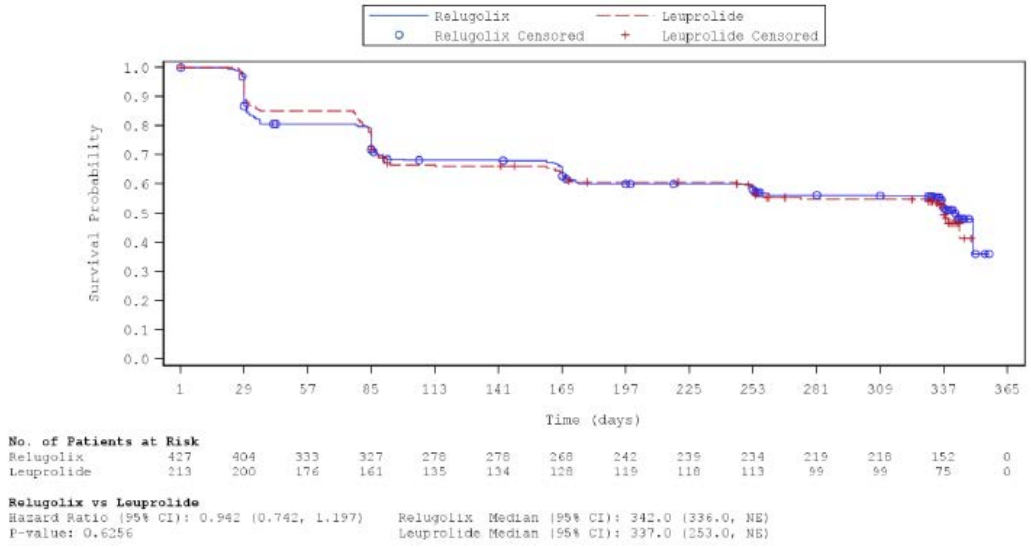

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

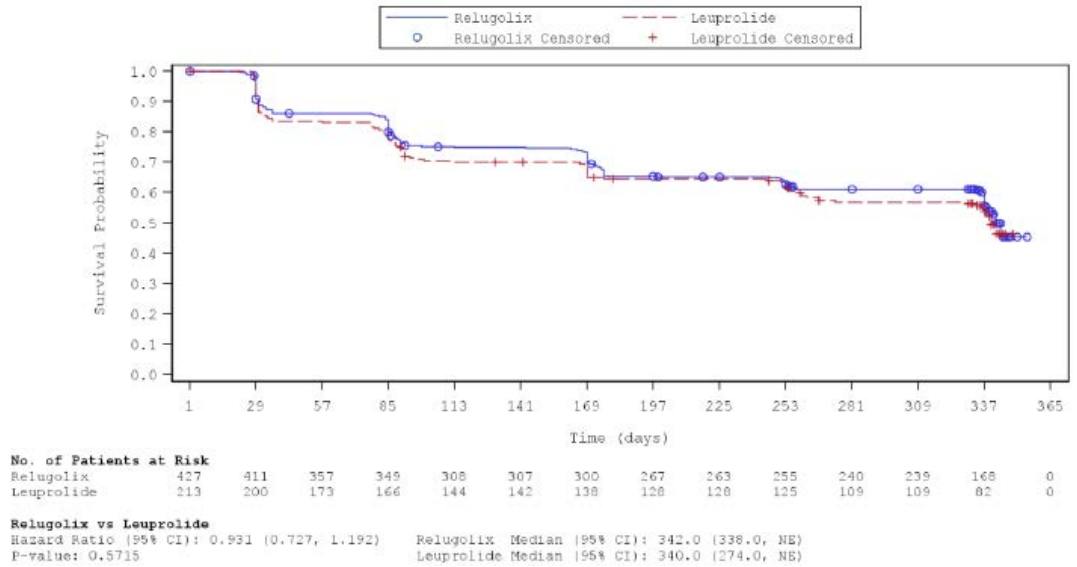

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

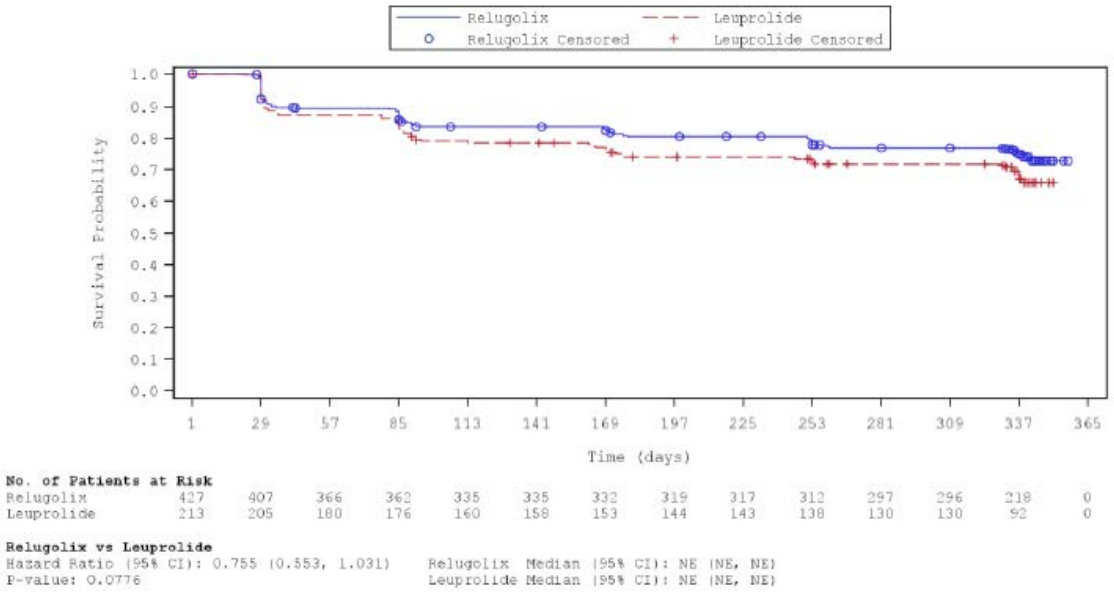

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-PR25), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 2: Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt)

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 20: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Relugolix** **N = 427**	**Leuprorelin** **N = 213**
HERO		
Gesamtrate UEs	396 (92,7)	201 (94,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	141 (33,0)	75 (35,2)
Asthenie	18 (4,2)	15 (7,0)
Ermüdung	91 (21,3)	39 (18,3)
Ödem peripher	13 (3,0)	7 (3,3)
Unwohlsein	10 (2,3)	4 (1,9)
Augenerkrankungen	37 (8,7)	17 (8,0)
Katarakt	10 (2,3)	5 (2,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	57 (13,3)	30 (14,1)
Dyspnoe	14 (3,3)	7 (3,3)
Husten	15 (3,5)	9 (4,2)
Schmerzen im Oropharynx	10 (2,3)	2 (0,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	50 (11,7)	19 (8,9)
Gynäkomastie	19 (4,4)	9 (4,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	76 (17,8)	36 (16,9)
Ausschlag	12 (2,8)	2 (0,9)
Pruritus	10 (2,3)	4 (1,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	114 (26,7)	58 (27,2)
Dysurie	21 (4,9)	7 (3,3)
Hämaturie	16 (3,7)	7 (3,3)
Harndrang	11 (2,6)	6 (2,8)
Harninkontinenz	19 (4,4)	11 (5,2)
Nykturie	25 (5,9)	14 (6,6)
Pollakisurie	30 (7,0)	17 (8,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	19 (4,4)	9 (4,2)
Anämie	13 (3,0)	7 (3,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	149 (34,9)	72 (33,8)
Diarrhoe	53 (12,4)	16 (7,5)
Dyspepsie	11 (2,6)	4 (1,9)
Erbrechen	6 (1,4)	10 (4,7)
Obstipation	46 (10,8)	14 (6,6)
Übelkeit	16 (3,7)	6 (2,8)
Erkrankungen des Nervensystems	88 (20,6)	37 (17,4)
Kopfschmerzen	27 (6,3)	9 (4,2)

Tabelle 20: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
SOC[b] **PT[b]**	**Relugolix** **N = 427**	**Leuprorelin** **N = 213**
Schwindelgefühl	25 (5,9)	8 (3,8)
Gefäßerkrankungen	259 (60,7)	130 (61,0)
Hitzewallung	240 (56,2)	116 (54,5)
Hypertonie	27 (6,3)	23 (10,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (3,5)	10 (4,7)
Herzerkrankungen	41 (9,6)	20 (9,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	140 (32,8)	79 (37,1)
Bronchitis	15 (3,5)	8 (3,8)
Harnwegsinfektion	14 (3,3)	9 (4,2)
Infektion der oberen Atemwege	16 (3,7)	10 (4,7)
Nasopharyngitis	42 (9,8)	26 (12,2)
Psychiatrische Erkrankungen	58 (13,6)	27 (12,7)
Schlaflosigkeit	28 (6,6)	8 (3,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	143 (33,5)	68 (31,9)
Arthralgie	40 (9,4)	19 (8,9)
Muskuläre Schwäche	15 (3,5)	7 (3,3)
Muskelspasmen	10 (2,3)	4 (1,9)
Myalgie	10 (2,3)	6 (2,8)
Rückenschmerzen	33 (7,7)	13 (6,1)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	14 (3,3)	5 (2,3)
Schmerz in einer Extremität	20 (4,7)	13 (6,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	59 (13,8)	26 (12,2)
Appetit vermindert	11 (2,6)	4 (1,9)
Diabetes mellitus	17 (4,0)	3 (1,4)
Untersuchungen	81 (19,0)	32 (15,0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	14 (3,3)	5 (2,3)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	10 (2,3)	6 (2,8)
Gewicht erhöht	37 (8,7)	13 (6,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	52 (12,2)	34 (16,0)
Sturz	16 (3,7)	7 (3,3)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)[a] – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Relugolix** **N = 427**	**Leuprorelin** **N = 213**
HERO		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	64 (15,0)	35 (16,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (2,3)	3 (1,4)
Gefäßerkrankungen	10 (2,3)	4 (1,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (2,3)	4 (1,9)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 22: Häufige SUEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
	Relugolix **N = 427**	**Leuprorelin** **N = 213**
HERO		
Gesamtrate SUEs[b]	40 (9,4)	27 (12,7)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Relugolix** **N = 427**	**Leuprorelin** **N = 213**
HERO		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	12 (2,8)	1 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,2)	0 (0)
Ermüdung	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (0,5)	0 (0)
Aspirationspneumonie	1 (0,2)	0 (0)
Dyspnoe	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,2)	0 (0)
Chronische Nierenerkrankung	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,2)	0 (0)
Anämie	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (0,5)	1 (0,5)
Abdominalschmerz	1 (0,2)	0 (0)
Dysphagie	0 (0)	1 (0,5)
Obstipation	1 (0,2)	0 (0)
Schmerzen Oberbauch	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,5)	1 (0,5)
Geschmacksstörung	1 (0,2)	0 (0)
Intrakranielle Blutung	0 (0)	1 (0,5)
Kognitive Störung	1 (0,2)	0 (0)
Parosmie	1 (0,2)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	1 (0,2)	0 (0)
Hitzewallung	1 (0,2)	0 (0)
Hypertonie	1 (0,2)	0 (0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,2)	0 (0)
Adenokarzinom des Kolons	1 (0,2)	0 (0)
Herzerkrankungen	3 (0,7)	0 (0)
Atrioventrikulärer Block zweiten Grades	2 (0,5)	0 (0)
Stauungsinsuffizienz	1 (0,2)	0 (0)
Vorhofflimmern	1 (0,2)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (0,7)	0 (0)
Delirium	1 (0,2)	0 (0)
Schlaflosigkeit	1 (0,2)	0 (0)
Verlust der Libido	1 (0,2)	0 (0)

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Relugolix** **N = 427**	**Leuprorelin** **N = 213**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,2)	0 (0)
Muskuläre Schwäche	1 (0,2)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,2)	0 (0)
Hypokaliämie	1 (0,2)	0 (0)
Hyponatriämie	1 (0,2)	0 (0)
Untersuchungen	3 (0,7)	0 (0)
Elektrokardiogramm QT verlängert	1 (0,2)	0 (0)
Gewicht erhöht	1 (0,2)	0 (0)
Gewicht erniedrigt	1 (0,2)	0 (0)

a. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

Dosierung

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

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

Dosisanpassung bei Anwendung mit P-gp-Inhibitoren

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

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

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

Ausgelassene Dosen

Wird eine Dosis ausgelassen, muss Orgovyx eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Wenn die Einnahme von Orgovyx um mehr als 12 Stunden versäumt wird, darf die versäumte Dosis nicht nachgeholt werden und die reguläre Einnahme ist am nächsten Tag fortzusetzen. Wenn die Behandlung mit Orgovyx für mehr als 7 Tage

unterbrochen wird, ist Orgovyx mit einer Aufsättigungsdosis von 360 mg am ersten Tag erneut einzuleiten, gefolgt von einer Dosis von 120 mg einmal täglich.

Besondere Patientengruppen

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

Art der Anwendung

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

Gegenanzeige

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

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

Teil II: Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

Seite

II Tabellenverzeichnis II.3

II Abkürzungsverzeichnis II.4

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) II.5

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation II.5

II 1.2 Therapeutischer Bedarf II.6

II 1.3 Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation II.6

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU II.6

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU II.14

II 1.3.3 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen II.18

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten II.18

II 1.3.5 Anzahl der Patienten – Zusammenfassung II.19

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ... II.21

II 2.1 Behandlungsdauer II.22

II 2.2 Verbrauch II.23

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie II.23

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen II.24

II 2.5 Jahrestherapiekosten II.25

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung II.27

II 2.7 Versorgungsanteile II.33

II 3 Literatur II.34

II Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation II.7
Tabelle 2: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation II.19
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr II.27

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
CRPC	Castration-resistant Prostate Cancer (kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DRG	Diagnosis Related Groups (Diagnosebezogene Fallgruppen)
EBM	Einheitlichem Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
Gy	Gray
HDR-Brachytherapie	High-Dose-Rate-Brachytherapie
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PSA	prostataspezifisches Antigen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TNM	Klassifikation von malignen Tumoren (Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Metastasen)
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Prostatakarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Zulassung von Relugolix als erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom [1].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien in:

- Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom:
  - Patienten, für die eine lokale Therapie infrage kommt (Fragestellung 1),
  - Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt (Fragestellung 2),
  - Patienten mit prostataspezifischem Antigen(PSA)-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie (Fragestellung 3),
- Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC):
  - Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung infrage kommt (Fragestellung 4a) und
  - Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung nicht infrage kommt (Fragestellung 4b).

Bei Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom (Fragestellungen 1 bis 3) wird davon ausgegangen, dass keine Fernmetastasierung (M0) vorliegt, während bei Patienten mit mHSPC (Fragestellungen 4a und 4b) davon ausgegangen wird, dass eine Fernmetastasierung (M1) vorliegt.

Gemäß G-BA ist nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse eine alleinige konventionelle Androgendeprivation nur für Patienten mit mHSPC, für die hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen Androgendeprivation – nicht infrage kommt, indiziert (Fragestellung 4b).

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher Bedarf an Arzneimittelwirkstoffen für eine verlässliche und effiziente Androgendeprivationstherapie (ADT) mit günstigem Nebenwirkungsprofil. Zudem solle für eine medikamentöse ADT eine alternative Darreichungsform zu der bisherigen Depotformulierung zur Verfügung stehen.

II 1.3 Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom[a]			
Patienten, für die eine lokale Therapie infrage kommt (Fragestellung 1)			
A1	Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland	-	64 026
A2	Patienten mit (lokal) fortgeschrittenem Prostatakarzinom	7,18	4597
A3	Patienten mit lokaler Therapie	86,91	3996
A4	Fragestellung 1: Patienten in der GKV	86,00	3437
Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt (Fragestellung 2)			
B1	5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland	-	280 624
B2	Patienten mit ADT	10,06–17,72	28 231–49 727
B3	Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom	80–90	22 585–44 755
B4	Patienten in der GKV	86,00	19 424–38 490
B5	Fragestellung 2: Patienten aus Schritt B4 abzüglich Patienten aus Schritt D3	-	12 967–29 409
Patienten mit PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie (Fragestellung 3)			
C1	1-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland	-	61 961
C2	Patienten mit neu diagnostiziertem Rezidiv	10,57	6550
C3	Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom	80–90	5240–5895
C4	Patienten mit lokaler Therapie	48,23	2528–2844
C5	Fragestellung 3: Patienten in der GKV	86,00	2175–2446
Patienten mit mHSPC[b, c]			
D1	Inzidenz des mHSPC in der GKV	-	2586–3637
D2	Hochrechnung auf 5-Jahres-Prävalenz	-	11 327–15 930
D3	Berücksichtigung des 5-Jahres-Überlebens	57	6457–9081
Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung infrage kommt (Fragestellung 4a)			
D4	Fragestellung 4a: Patienten mit gutem Allgemeinzustand	90,35	5834–8205
Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung nicht infrage kommt (Fragestellung 4b)			
E1	Fragestellung 4b: von Schritt D3 diejenigen Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand	9,65	623–876

a. Es wird davon ausgegangen, dass keine Fernmetastasierung (M0) vorliegt.
b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Fernmetastasierung (M1) vorliegt.
c. Gemäß G-BA ist nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse eine alleinige konventionelle Androgendeprivation nur für Patienten mit mHSPC, für die hinsichtlich etwaiger Ko-Morbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen Androgendeprivation – nicht infrage kommt, indiziert (Fragestellung 4b).

ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Für die Bestimmung der Patientenzahl aller 5 Fragestellungen verzichtet der pU auf eine Einschränkung auf erwachsene Patienten, da die Erkrankung üblicherweise im

Erwachsenenalter auftritt. Der pU leitet die Patientenzahlen der 5 Fragestellungen jeweils separat her, die Beschreibung der Herleitung erfolgt daher ebenfalls separat je Fragestellung.

Fragestellung 1: Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, für die eine lokale Therapie infrage kommt

Schritt A1: Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland

Der pU schätzt die Inzidenz des Prostatakarzinoms (Diagnosecode C61 [Bösartige Neubildung der Prostata] gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) für das Jahr 2022. Dafür entnimmt er die Fallzahlen der neu erkrankten Patienten der Jahre 2009 bis 2018 der Datenbank (Datenstand: 21.12.2021) des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) [2] am Robert Koch-Institut (RKI) und berechnet für diesen Zeitraum einen Mittelwert von 64 026 Patienten mit Prostatakarzinom. Diese Anzahl prognostiziert der pU als Inzidenz der nachfolgenden Jahre und verwendet sie als Grundlage für seine weiteren Berechnungen für Fragestellung 1.

Schritt A2: Patienten mit (lokal) fortgeschrittenem Prostatakarzinom

Den Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom schätzt der pU anhand des Jahresberichtes der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) zum Kennzahlenjahr 2020 [3]. Dieser basiert auf Daten landesweiter zertifizierter Prostatakrebszentren. Auf dieser Grundlage weisen von 30 336 Primärfällen 5,05 % ein lokal fortgeschrittenes (T3/4-N0-M0 gemäß der [TNM]-Klassifikation) und 2,13 % ein fortgeschrittenes (Tumorstadien N1, M0 gemäß TNM-Klassifikation) Prostatakarzinom auf. Aus den beiden Anteilswerten bildet der pU die Summe (7,18 %) und multipliziert diese mit der Patientenzahl aus Schritt A1.

Schritt A3: Patienten mit lokaler Therapie

Für die Schätzung des Anteils der Patienten, die laut Fragestellung 1 für eine lokale Therapie infrage kommen, zieht der pU weiterhin den Jahresbericht der DKG heran [3]. Diesem lässt sich entnehmen, dass 1377 der 1531 Primärfälle im lokal fortgeschrittenen Stadium (T3/4-N0-M0) und 516 der 647 Primärfälle im fortgeschrittenen Stadium (N1, M0) eine lokale Therapie der Prostata erhielten. Aus diesen Angaben berechnet der pU einen Anteilswert von 86,91 % für Patienten im (lokal) fortgeschrittenen Stadium, die eine lokale Therapie erhalten und überträgt diesen auf die Patientenzahl in Schritt A2.

Schritt A4: Patienten in der GKV (Fragestellung 1)

Der pU ermittelt einen GKV-Anteil von 86 % [4,5] und weist aufgerundet eine Anzahl von 3437 Patienten für Fragestellung 1 aus.

Fragestellung 2: Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt

Schritt B1: 5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland

Der pU schätzt die 5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms (Diagnosecode C61 gemäß ICD-10) in Deutschland für das Jahr 2022. Hierfür entnimmt er einer Datenbankabfrage von Daten des ZfKD am RKI (Datenstand: 21.12.2021) die Fallzahlen zur 5-Jahres-Prävalenz der Jahre 2009 bis 2018 [6] und bildet daraus einen Mittelwert von 280 624. Diese Anzahl zieht der pU als Grundlage für seine Herleitung der Patientenzahl für Fragestellung 2 heran [7].

Schritt B2: Patienten mit ADT

Der pU geht davon aus, dass für Patienten der Fragestellung 2 eine ADT angeraten ist. Daher schätzt der pU in diesem Schritt die Anzahl der Patienten mit Prostatakarzinom, die eine ADT erhalten. Hierzu zieht der pU 2 Quellen heran.

Um den Anteilswert der unteren Grenze zu bestimmen, zieht der pU das Dossier des Verfahrens zu Apalutamid aus dem Jahr 2019 [8] heran. Dem dortigen Modul 3 entnimmt er Ergebnisse einer Analyse des UroCloud-Registers. Das deutschlandweite Register wurde zum Zeitpunkt des Verfahrens zu Apalutamid [8] von 40 Kliniken und 300 dokumentierenden Ärztinnen, Ärzten und Assistenzpersonal für die Dokumentation urologischer Erkrankungen genutzt. Zum Datenstand des 30.06.2018 enthielt das Register rund 17 000 dokumentierte Patienten mit der Diagnose Prostatakarzinom [8,9]. Auf dieser Basis wurde im Dossier zu Apalutamid [8] für die Jahre 2010 bis 2017 jeweils das Verhältnis der Anzahl der Patienten, die eine ADT erhalten, zur Anzahl der neu an Prostatakarzinom erkrankten Patienten gebildet. Die Anzahl der Patienten, die eine ADT erhalten, wird im Dossier zu Apalutamid [8] vom dortigen pU anhand einer Inzidenz für das jeweilige Jahr ausgewiesen. Aus diesen Angaben bildet der pU einen Mittelwert und weist als Ergebnis eine Rate von 10,06 % aus. Mit diesem Wert multipliziert der pU die Patientenzahl aus Schritt B1 und zieht das Ergebnis als untere Grenze der Patientenzahl von Schritt B2 heran.

Für den Anteilswert der oberen Grenze zieht der pU eine Publikation von Hupe et al. [10] heran. Dabei handelt es sich um eine GKV-Routinedatenanalyse für die Jahre 2010 bis 2015. Laut Hupe et al. umfasst die Datenbasis circa 75 gesetzliche Krankenkassen, bei denen es sich hauptsächlich um deutsche Betriebs- und Innungskrankenkassen handelt mit insgesamt circa 6 Millionen Versicherten. Für Analysezwecke wurde aus dieser Datenbasis eine Stichprobe (N = 4 205 277) von Versicherten gezogen, die zwischen den Jahren 2010 bis 2015 an mindestens 1 Tag versichert waren. Der Publikation [10] ist eine Anzahl von 56 504 männlichen Versicherten mit der Diagnose Prostatakarzinom innerhalb des Betrachtungszeitraumes entnehmbar. In einem nächsten Schritt wurden hiervon nur diejenigen herangezogen, bei denen kein anderer Primärtumor diagnostiziert wurde (n = 37 176). Hiervon wurde wiederrum die Anzahl derjenigen bestimmt, für die im gleichen

Jahr zwischen 2010 und 2015 sowohl eine Diagnose des Prostatakarzinoms als auch eine Therapie mit GnRH-Agonisten oder -Antagonisten dokumentiert war (n = 10 014). Die letztere Zahl dividiert der pU durch die Anzahl der männlichen Versicherten mit Prostatakarzinom-Diagnose. Das Ergebnis (17,72 %) zieht der pU als Anteilswert der oberen Grenze von Schritt B2 heran.

Schritt B3: Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom

Den Anteilswert der Patienten, die hormonsensitiv sind, schätzt der pU anhand derjenigen, die nicht kastrationsresistent sind. Hierzu zieht der pU ein systematisches Review von Kirby et al. (2011) [11] heran. Ziel der Übersichtsarbeit war die Beschreibung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC). Insgesamt wurden 5 Studien zur Prävalenz des CRPC herangezogen mit jeweils unterschiedlichen Definitionen der Kastrationsresistenz. Der pU schließt für seine Betrachtung die Studie mit der weitesten Definition eines CRPC und mit Abstand größten CRPC-Prävalenz aus.

Für den Anteilswert der unteren Grenze wählt der pU die Studie von Bianco et al., in der unter den 4 verbleibenden Studien die höchste CRPC-Prävalenz von 19 % berichtet wird [11]. Laut Kirby et al. wurde die Studie zwischen 1990 und 1999 in den USA durchgeführt. Betrachtet wurden dort 1045 Patienten mit Prostatakarzinom, bei denen eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde. Die Follow-up-Periode betrug im Median 55 Monate. Patienten galten als kastrationsresistent, wenn sie einen Serum-PSA-Wert > 0,4 ng/ml mit einem ansteigenden Trend aufwiesen.

Den Anteilswert der oberen Grenze leitet der pU von der retrospektiven Studie von Cabrera ab, in der mit 9,5 % die niedrigste CRPC-Prävalenz berichtet wird [11]. Laut Kirby et al. [11] wurden in dieser Studie zwischen den Jahren 2000 bis 2008 Daten von 44 791 Versicherten mit Prostatakarzinom einer US-amerikanischen Abrechnungsdatenbank analysiert, bei denen eine Kastration durchgeführt wurde bis zum Zeitpunkt ihres Ausscheidens aus der Datenbank (im Durchschnitt 25 Monate). Patienten galten als kastrationsresistent, wenn ein Wechsel von einer Zweitlinien- zu einer Drittlinien-Hormontherapie oder zu einer Chemotherapie dokumentiert war.

Der pU verwendet die gerundeten Werte (20 % und 10 %) der o. g. CRPC-Prävalenzen und weist im Umkehrschluss eine Spanne von 80 % bis 90 % für Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom aus.

Schritt B4: Patienten in der GKV

Der pU zieht den in Schritt A4 ermittelten GKV-Anteil von 86 % heran und überträgt diesen auf die Patientenzahl aus Schritt B3.

Schritt B5: Patienten aus Schritt B4 abzüglich Patienten aus Schritt D3 (Fragestellung 2)

Der pU bildet die Differenz der Patientenzahl aus Schritt B4 (19 424 bis 38 490 Patienten) und Schritt D3 (6457 bis 9081 Patienten in der GKV mit mHSPC innerhalb eines 5-Jahres-Zeitraumes unter Berücksichtigung des relativen 5-Jahres-Überlebens). Als Ergebnis weist der pU eine Spanne von 12 967 bis 29 409 Patienten für Fragestellung 2 aus.

Fragestellung 3: Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie

Schritt C1: 1-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland

Entsprechend der in Schritt B1 beschriebenen Datenbankabfrage entnimmt der pU der Datenbank des ZfKD am RKI [6] die Fallzahlen zur 1-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms der Jahre 2009 bis 2018 und bildet daraus einen Mittelwert von 61 961. Diese Anzahl zieht der pU als Grundlage für seine Herleitung der Patientenzahl der Fragestellung 3 für das Jahr 2022 heran und begründet dies damit, dass diese Patienten für eine sekundäre lokale Intervention geeignet sind.

Schritt C2: Patienten mit neu diagnostiziertem Rezidiv

Der pU schätzt die Anzahl der Patienten mit neu diagnostiziertem Rezidiv und zieht hierzu erneut den Bericht der DKG zum Kennzahlenjahr 2020 heran [3]. Dieser weist zum einen 3207 Patienten mit Neudiagnose Rezidiv und zum anderen 30 336 Primärfälle aus. Der pU setzt die beiden Anzahlen in ein Verhältnis zueinander und weist als Ergebnis 10,57 % aus, das der pU als Anteilswert für diesen Schritt heranzieht.

Schritt C3: Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom

Der pU zieht die in Schritt B3 ermittelte Anteilswertspanne von 80 % bis 90 % heran und multipliziert hiermit die Patientenzahl aus Schritt C2 um die Anzahl der Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom in diesem Schritt zu schätzen.

Schritt C4: Patienten mit lokaler Therapie

Um den Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem HSPC und PSA- oder klinischem Rezidiv, die lokal therapiert werden, zu ermitteln, zieht der pU erneut den Jahresbericht der DKG [3] heran. Dieser weist für Patienten mit Neudiagnose Rezidiv (n = 3207) die folgenden Anteilswerte für lokale Therapien aus:

- radikale Prostatektomie: 3,43 %
- radikale Zystoprostatektomie: 0,62 %
- definitive perkutane Strahlentherapie: 42,63 %
- Low-Dose-Rate-Brachytherapie: 0,12 %

- High-Dose-Rate-Brachytherapie: 0,59 %
- andere lokale Therapie: 0,84 %

Der pU bildet die Summe (48,23 %) über die o. g. Anteilswerte und zieht diese als Anteilswert für diesen Schritt heran.

Schritt C5: Patienten in der GKV (Fragestellung 3)

Der pU zieht den in Schritt A4 ermittelten GKV-Anteil von 86 % heran und überträgt diesen auf die Patientenzahl aus Schritt C4. Als Ergebnis weist er eine Spanne von 2175 bis 2446 Patienten für Fragestellung 3 aus.

Fragestellung 4a/4b: Patienten mit mHSPC

Schritt D1: Inzidenz des mHSPC in der GKV im Jahr 2020

Der pU beruft sich auf das Dossier zu Apalutamid aus dem Jahr 2020 [12]. Bei der Zielpopulation handelte es sich um erwachsene Patienten mit mHSPC. Der Umfang der GKV-Zielpopulation wurde mit einer Anzahl von 2586 bis 3637 Patienten ausgewiesen.

Schritt D2: Hochrechnung auf 5-Jahres-Prävalenz

Der pU rechnet die Patientenzahl aus Schritt D1 auf die 5-Jahres-Prävalenz hoch. Dieses Vorgehen begründet der pU u. a. damit, dass die in Schritt D1 herangezogene Patientenzahl aus dem Verfahren zu Apalutamid im Jahr 2020 vom G-BA als unterschätzt bewertet wurde, insbesondere deswegen, weil die Herleitung auf Basis der Inzidenz erfolgte und somit Progressionsereignisse nicht vollständig berücksichtigt wurden [13].

Für die Hochrechnung ermittelt der pU das Verhältnis von 5-Jahres-Prävalenz zu Inzidenz des Prostatakarzinoms. Hierzu bildet der pU den Quotienten aus der in Schritt B1 geschätzten 5-Jahres-Prävalenz (280 624) und aus der in Schritt A1 geschätzten Inzidenz (64 026). Als Ergebnis weist der pU ein Verhältnis von 4,38 aus, das er mit den Patientenzahlen aus Schritt D1 multipliziert.

Schritt D3: Berücksichtigung des 5-Jahres-Überlebens

Der pU führt an, dass bei Patienten mit Fernmetastasen eine 5-Jahres-Überlebensrate von nahezu 100 % nicht zu erwarten ist. Um diesen Umstand für Patienten der Fragestellung 4 zu berücksichtigen, zieht der pU die Publikation Krebs in Deutschland für 2017/2018 [14] des ZfKD am RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) heran. Diesem entnimmt der pU eine relative 5-Jahres-Überlebensrate ab dem Zeitpunkt der Diagnose von 57 % bei Patienten mit Prostatakarzinom in Stadium IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC). Mit diesem Anteilswert multipliziert der pU die Patientenzahlen aus Schritt D2.

Schritt D4: Patienten mit mHSPC, für die eine Kombinationsbehandlung infrage kommt (Fragestellung 4a)

Der pU ermittelt den Anteilswert von Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung infrage kommt, anhand der Patienten mit gutem Allgemeinzustand. Dazu zieht der pU den Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 heran. Entsprechende Anteilswerte entnimmt der pU aus 2 Publikationen.

Bei der Studie von Tan et al. [15] handelt es sich um eine retrospektive Analyse von urologischen onkologischen Registerdaten eines Krankenhauses in Singapur. Die Analyse umfasst 685 Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom zwischen den Jahren 1995 und 2014. Es wurden u. a. Patienten von der Studie ausgeschlossen, deren Prostatakarzinom nach kurativer lokaler Therapie zu einem metastasierten Prostatakarzinom progredierte. Einen ECOG-PS von 0 oder 1 wiesen 88 % der betrachteten Patienten auf. Eine Eingrenzung der Patienten mit hormonsensitiver Erkrankung erfolgte in der Studie nicht. Der pU nimmt an, dass es sich um hormonsensitive Patienten handelt, da nur neu erkrankte Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, d. h. Patienten ohne Vorbehandlung, in die Analyse aufgenommen wurden.

Uemura et al. berichten in ihrer Publikation [16] von einer Zwischenauswertung einer multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie, die an Krankenhäusern in 8 asiatischen Ländern (v. a. Japan, Thailand und Taiwan) durchgeführt wurde. In die Zwischenauswertung wurden 2063 Patienten mit bereits existierendem oder neu diagnostiziertem Prostatakarzinom zwischen dem 15.09.2015 und 18.05.2017 eingeschlossen. Bei 770 von 1038 Patienten mit mHSPC konnte zu Studienbeginn der ECOG-PS bestimmt werden. Bei 92,7 % der Patienten mit mHSPC und bekanntem ECOG-PS wurde ein ECOG-PS von 0 oder 1 gemessen.

Der pU zieht die o. g. Anteilswerte von 88 % [15] und 92,7 % [16] heran und bildet daraus einen ungewichteten Mittelwert von 90,35 %. Diesen multipliziert der pU mit der Patientenzahl aus Schritt D3 und weist als Ergebnis eine Anzahl von 5834 bis 8205 Patienten für Fragestellung 4a aus.

Fragestellung 4b: Patienten mit mHSPC, für die eine Kombinationsbehandlung nicht infrage kommt

Der pU zieht zunächst die Patientenzahl aus Schritt D3 (6457 bis 9081) heran.

Im Gegensatz zu Patienten der Fragestellung 4a handelt es sich bei Patienten der Fragestellung 4b um diejenigen, für die eine Kombinationsbehandlung nicht infrage kommt. Analog zu Schritt D4 geht der pU davon aus, dass dies auf Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG-PS ≥ 2) zutrifft. Im Umkehrschluss zu Schritt D4 ermittelt der pU einen Anteilswert von 9,65 % und weist als Ergebnis eine Anzahl von 623 bis 876 Patienten für Fragestellung 4b aus.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist für alle Fragestellungen rechnerisch nachvollziehbar. Im Weiteren wird zunächst die Gesamtbewertung pro Fragestellung zusammengefasst dargestellt:

Für die Patienten der Fragestellung 1 ist die Angabe des pU unterschätzt, da zum einen durch die Inzidenz als Ausgangsbasis diejenigen Patienten, die in den Vorjahren unter Active Surveillance standen und im Betrachtungsjahr erstmalig für eine lokale Therapie infrage kommen, unberücksichtigt bleiben. Des Weiteren zieht der pU einen Großteil der Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom (Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und hohem Risiko bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs) nicht heran.

Für die Patienten der Fragestellungen 2, 3, 4a und 4b sind die Angaben des pU unsicher.

Im Folgenden werden ausschlaggebende Bewertungsaspekte näher erläutert:

Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, für die eine lokale Therapie infrage kommt (Fragestellung 1)

Zu Schritt A1: Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland

Der pU zieht als Ausgangsbasis für Patienten der Fragestellung 1 ausschließlich die Inzidenz des Prostatakarzinoms heran. Damit bleiben Patienten unberücksichtigt, die in den Vorjahren eine Active Surveillance erhielten bzw. nicht interventionell behandelt wurden, für die jedoch im Betrachtungsjahr eine lokale Therapie infrage kommt.

Zu den Schritten A2 und A3: Patienten mit (lokal) fortgeschrittenem Prostatakarzinom und Patienten mit lokaler Therapie

Bei Patienten der Fragestellung 1 handelt es sich um Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Dies operationalisiert der pU, indem er dem Jahresbericht der DKG [3] einen Anteilswert für Patienten mit Prostatakarzinom des (lokal) fortgeschrittenen Stadiums (T3/4-N-M0 sowie N1, M0 gemäß TNM-Klassifikation) entnimmt. Für die vorliegende Bewertung erfolgte am 14.11.2022 eine Anfrage beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), das am 21.11.2022 mitteilte, dass das Anwendungsgebiet von Relugolix auch Patienten einschließt, deren Prostatakarzinom zwar lokal begrenzt ist, die aber als Hochrisikopatienten eingestuft worden sind. Folglich werden auch diese Patienten zu denjenigen mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom gezählt.

Der Jahresbericht der DKG [3] weist für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und hohem Rezidivrisiko einen Anteil von 27,06 % aus, den der pU bei seiner Herleitung in Schritt A2 nicht berücksichtigt und in der Summe einen Anteilswert von 34,24 % für Schritt A2 bedeuten würde. Für Schritt A3 ergibt sich bei zusätzlicher Berücksichtigung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und hohem Rezidivrisiko auf Basis des Jahresberichts der

DKG [3] ein Anteilswert von 89,64 % (pU: 86,91 %) für Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom und lokaler Therapie. Bei Berücksichtigung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und hohem Rezidivrisiko anhand der Angaben der DKG [3] ergibt sich auf Basis der Inzidenz eine Patientenzahl von 16 901 (statt 3437 wie vom pU ausgewiesen) für Fragestellung 1. Bei dieser Patientenzahl fehlen jedoch weiterhin Patienten, die in den Vorjahren unter Active Surveillance standen und für die im Betrachtungsjahr eine lokale Therapie infrage kommt (siehe Bewertung zu Schritt A1).

Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt (Fragestellung 2)

Der pU geht davon aus, dass Patienten der Fragestellung 2 dadurch gekennzeichnet sind, dass für sie eine ADT als Monotherapie angeraten ist. Dies impliziert, dass nur für diese Patienten eine lokale Therapie nicht infrage kommt. Dass eine ADT auch in Kombination mit einer lokalen Therapie durchgeführt werden kann, berücksichtigt der pU bei der Umsetzung seiner Herleitung der Patientenzahl von Fragestellung 2 jedoch nicht. Zudem sind im Folgenden genannte maßgebliche Aspekte der Schätzung der Patientenzahlen für Fragestellung 2 zum Teil nicht nachvollziehbar. Daher ist die Angabe der Patientenzahl insgesamt unsicher.

Zu Schritt B1: 5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland

Der pU zieht als Ausgangsbasis seiner Herleitung die 5-Jahres-Prävalenz heran. Damit sind Patienten, die länger als 5 Jahre erkrankt sind, nicht berücksichtigt.

Zu Schritt B2: Patienten mit ADT

Ob der pU den o. g. Aspekt der ADT als Monotherapie umgesetzt hat, ist über die herangezogenen Studien nicht ersichtlich. So ist z. B. unklar, ob nicht auch Patienten mit Kombination aus ADT und lokaler Therapie aufgegriffen wurden. Diese wären von Fragestellung 2 auszuschließen.

Des Weiteren ist nicht sichergestellt, dass nur Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom aufgegriffen wurden.

Untere Grenze

Den Anteilswert der unteren Grenze ermittelt der pU anhand von Angaben aus dem Dossier zu Apalutamid [8], die auf einer Auswertung des UroCloud-Registers basieren. Es fehlt jegliche Information zur Methodik, die den vom pU herangezogenen Angaben zugrunde liegt. Unklar ist z. B., ob sowohl medikamentöse als auch operative Verfahren der ADT betrachtet wurden oder welche Patientenpopulation bei der Ermittlung der „ADT-Inzidenz“ herangezogen wurde.

Zudem wurde der Anteilswert anhand von Populationen ermittelt, die laut dem pU des damaligen Dossiers zu Apalutamid im Jahr 2019 [8] Inzidenzen abbilden. Der pU bezieht den Anteilswert aber auf eine prävalente Population aus Schritt B1.

Obere Grenze

Das Heranziehen der Studie von Hupe et al. [10] ist kritisch zu sehen, da z. B. die verwendete Angabe einen kumulativen Anteilswert über den Zeitraum 2010 bis 2015 darstellt. Für die Übertragbarkeit auf die Prävalenz aus Schritt B1 wäre hingegen ein Anteil derjenigen Patienten relevant, die innerhalb eines Jahres mit einer ADT behandelt werden. Zudem ist auch hier unklar, ob z. B. Patienten mit operativer ADT berücksichtigt wurden.

Zu Schritt B3: Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom

Die vom pU herangezogenen Anteilswerte für Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom (80 % bis 90 %) basieren auf Patienten, die innerhalb eines Zeitraums beobachtbar sind und folgen damit einem kumulativen Ansatz, während die 5-Jahres-Prävalenz durch die Zeitpunktbetrachtung ein Spektrum von neu erkrankten Patienten bis hin zu Patienten, deren Diagnose 5 Jahre zurückliegt, umfasst. Aus diesem Grund ist die Übertragbarkeit auf die prävalente Patientenpopulation aus Schritt B2 nicht gewährleistet. Des Weiteren beziehen sich die Anteilswerte auf Patienten mit radikaler Prostatektomie (untere Grenze) und Patienten nach Kastration (obere Grenze). Die Patientenpopulation in Schritt B2 ist jedoch nicht auf diese Kriterien eingeschränkt. Hieraus ergibt sich ein weiterer Grund für eine unklare Übertragbarkeit.

Zu Schritt B5: Fragestellung 2) Patienten aus Schritt B4 abzüglich Patienten aus Schritt D3

Um die Anzahl der Patienten von Fragestellung 2 zu bestimmen, zieht der pU die in Schritt D3 ermittelte Patientenzahl von derjenigen aus Schritt B4 ab. Bei den Patienten aus Schritt D3 handelt sich um jene mit mHSPC basierend auf einer 5-Jahres-Prävalenz unter Berücksichtigung des 5-Jahres-Überlebens. Mit diesem Schritt sollen Patienten mit Prostatakarzinom im metastasierten Stadium für Fragestellung 2 ausgeschlossen werden. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass ein Teil dieser Patienten bereits in Schritt B2 ausgeschlossen wurde (Patienten mit mHSPC, die keine medikamentöse ADT erhielten). Des Weiteren gelten die Einschränkungen, die nachfolgend zu den Schritten D1 bis D3 beschrieben sind. Aus diesen ergeben sich im Wesentlichen Unsicherheiten für die Patientenzahl in Schritt B5.

Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie (Fragestellung 3)

Zu Schritt C2: Patienten mit neu diagnostiziertem Rezidiv

Der Anteilswert auf Basis des DKG-Berichtes bezieht sich auf Primärfälle. Wird davon ausgegangen, dass es sich dabei um neu diagnostizierte Patienten handelt, so wäre der Anteil auf die Inzidenz und nicht die 1-Jahres-Prävalenz aus Schritt C2 zu übertragen. Da sich die vom pU angegebene Inzidenz (64 026) und 1-Jahresprävalenz (61 961) nur gering unterscheiden, ist bei diesem Schritt nur von einer geringfügigen Unterschätzung auszugehen.

Andererseits ist unsicher, ob die im DKG-Bericht ausgewiesenen neu diagnostizierten Rezidive nur aus dem Pool der teilnehmenden Zentren gewonnen wurden oder ob diese vorher nicht als Primärfälle erfasst wurden, da sie aus anderen Einrichtungen stammen. Für letzteren Fall könnte der Anteilswert eine Überschätzung darstellen.

Zu Schritt C3: Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom

Wie bereits zu Schritt B3 angemerkt, beziehen sich die vom pU herangezogenen Anteilswerte für Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom (80 % bis 90 %) zum einen auf Patienten nach radikaler Prostatektomie (untere Grenze) und neu diagnostizierte Patienten nach Kastration (obere Grenze), während der pU die Anteilswerte – im Fall von Fragestellung 3 – auf Patienten mit Rezidiv überträgt. Zum anderen folgen die vom pU herangezogenen Anteilswerte einem kumulativen Ansatz, weshalb die Übertragbarkeit auf eine prävalente Patientenpopulation aus Schritt C2 nicht gewährleistet ist.

Zu Schritt C4: Patienten mit lokaler Therapie

Der pU bezieht den Anteilswert von Patienten mit Rezidiv, die eine lokale Therapie erhalten (48,23 %), auf ausschließlich hormonsensitive Patienten. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass unter den Patienten mit lokaler Therapie auch Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sind. Daher ist der Anteilswert in diesem Schritt mit Unsicherheit verbunden.

Patienten mit mHSPC, für die eine Kombinationsbehandlung infrage kommt (Fragestellung 4a) und Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung nicht infrage kommt (Fragestellung 4b)

Zu Schritt D1: Inzidenz des mHSPC in der GKV im Jahr 2020

Es ist nachvollziehbar, dass der pU die Patientenzahl aus dem Verfahren zu Apalutamid aus dem Jahr 2020 [12] als Inzidenz heranzieht. Dennoch ist darauf hinzuweisen, dass bei der damaligen Herleitung aufgrund eines zu kurzen Betrachtungszeitraums in der herangezogenen Quelle Patienten vernachlässigt wurden, die erst später eine Metastasierung entwickeln [17]. Daher könnte die zugrunde gelegte Anzahl unterschätzt sein.

Zu Schritt D2 und D3: Hochrechnung auf 5-Jahres-Prävalenz und anschließende Berücksichtigung des 5-Jahres-Überlebens

Das methodische Vorgehen des pU ist mit erheblicher Unsicherheit behaftet.

Der pU überträgt das Verhältnis der 5-Jahres-Prävalenz zur Inzidenz des Prostatakarzinoms auf eine abweichende inzidente Patientenpopulation mit mHSPC (Schritt D1). Zwar reduziert der pU anschließend die daraus resultierende prävalente Population mithilfe des relativen 5-Jahres-Überlebens von Patienten mit Prostatakarzinom in UICC-Stadium IV. Dabei kann aber zum einen nicht nachvollzogen werden, inwiefern das relative 5-Jahres-Überleben geeignet

ist, um das Überleben innerhalb der prävalenten Population angemessen zu berücksichtigen und damit schließlich die spezifische prävalente Patientenpopulation mit mHSPC zu gewinnen. Zum anderen sind nicht nur Patienten mit mHSPC in UICC-Stadium IV vertreten [18,19].

Zu den Schritten D4 und E1: Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Fragestellung 4a) bzw. schlechtem Allgemeinzustand (Fragestellung 4b)

Beide vom pU herangezogenen Studien [15,16] beziehen sich auf Patienten in Asien (u a. Singapur). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist unsicher.

Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus der Studie von Tan et al. [15]. In die Studie wurden nur Patienten mit Erstdiagnose eines metastasierten Prostatakarzinoms eingeschlossen, während der pU den darauf basierenden Anteilswert auf die 5-Jahres-Prävalenz überträgt. Letztere umfasst auch Patienten, die bereits länger erkrankt sind und dadurch ggf. einen höheren ECOG-PS aufweisen.

Der pU bildet einen ungewichteten Mittelwert anhand der beiden Anteilswerte (88 % und 92,7 %) von Tan et al und Uemura et al. Der pU hätte der Unsicherheit jedoch mehr Rechnung tragen können, wenn er die Anteilswerte separat als Spanne verrechnet hätte.

II 1.3.3 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen 1 bis 4b keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten

Dem pU zufolge ist kein eindeutiger Trend aus epidemiologischen Daten des RKI ableitbar. Daher nimmt er den Mittelwert der Inzidenz und Prävalenz der Zeitspanne 2009 bis 2018 für die nächsten 5 Jahre an.

II 1.3.5 Anzahl der Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten[a]	Kommentar
Relugolix	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, davon:		
	Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom[b], davon:		
	Patienten, für die eine lokale Therapie infrage kommt (Fragestellung 1)	3437	Die Angabe des pU ist unterschätzt, da zum einen durch die Ausgangsbasis der Inzidenz nicht alle Patienten, die für Fragestellung 1 infrage kommen, berücksichtigt werden (Patienten, die in den Vorjahren unter Active Surveillance standen) und zum anderen durch den Ausschluss eines Großteils der Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom (Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und hohem Risiko bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs).
	Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt (Fragestellung 2)	12 967–29 409	Die Angabe des pU ist unsicher. Maßgebliche Gründe hierfür sind: ▪ die fehlende Umsetzung eines wesentlichen Aspektes der Patienten von Fragestellung 2 (ADT als Monotherapie), ▪ nur zum Teil methodisch nachvollziehbare Anteilswerte für Patienten mit ADT und ▪ die unklare Übertragbarkeit der Anteilswerte für Patienten mit ADT und Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom.

Tabelle 2: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten[a]	Kommentar
	Patienten mit PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie (Fragestellung 3)	2175–2446	Die Angabe des pU ist unsicher. Wesentliche Gründe hierfür sind: ▪ ein Anteilswert für Patienten mit neu diagnostiziertem Rezidiv, der sowohl unter- als auch überschätzt sein kann und ▪ eine unklare Übertragbarkeit der Anteilswerte für Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom und Patienten mit lokaler Therapie.
	Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)[c, d], davon:	6457–9081	Die Angabe des pU ist unsicher. Maßgeblich hierfür ist das Vorgehen des pU bei der Hochrechnung der Inzidenz des mHSPC auf die 5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms und der Berücksichtigung des 5-Jahres-Überlebens.
	Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung infrage kommt (Fragestellung 4a)	5834–8205	Die Angaben des pU sind mit Unsicherheit verbunden. Diese ergibt sich im Wesentlichen aus der unklaren Übertragbarkeit der vom pU herangezogenen Anteilswerte zum Allgemeinzustand von Patienten mit mHSPC.
	Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung nicht infrage kommt (Fragestellung 4b)	623–876	

a. Angaben des pU
b. Es wird davon ausgegangen, dass keine Fernmetastasierung (M0) vorliegt.
c. Es wird davon ausgegangen, dass eine Fernmetastasierung (M1) vorliegt.
d. Gemäß G-BA ist nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse eine alleinige konventionelle Androgendeprivation nur für Patienten mit mHSPC, für die hinsichtlich etwaiger Ko-Morbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen Androgendeprivation – nicht infrage kommt, indiziert (Fragestellung 4b).

ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom:

- Patienten, für die eine lokale Therapie infrage kommt (Fragestellung 1)
  - radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie oder
  - perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen ADT oder Bicalutamid oder
  - perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer High-Dose-Rate(HDR)-Brachytherapie (nur für Patienten der klinischen Kategorie cT3)
- Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt (Fragestellung 2)
  - die konventionelle ADT oder
  - Bicalutamid
- Patienten mit PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie (Fragestellung 3)
  - Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
    - Salvageprostatektomie,
    - perkutaner Salvagestrahlentherapie und
    - perkutaner Salvagestrahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid;

    unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos.

Patienten mit mHSPC:

- Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung infrage kommt (Fragestellung 4a)
  - konventionelle ADT in Kombination mit Apalutamid oder
  - konventionelle ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom) oder

- konventionelle ADT in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon oder
- konventionelle ADT in Kombination mit Enzalutamid

- Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung nicht infrage kommt (Fragestellung 4b)
  - konventionelle ADT

Unter konventioneller ADT wird gemäß G-BA im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. Der pU weist für die konventionelle ADT Kosten für Degarelix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin und Kosten einer Orchiektomie aus.

Für Fragestellung 3 gibt der pU Kosten für die einzelnen Therapieoptionen der patientenindividuellen Therapie an. Die Jahrestherapiekosten der Fragestellung 3 weist er als patientenindividuell unterschiedlich aus.

II 2.1 Behandlungsdauer

Da in den Fachinformationen bzw. der Zulassung von Relugolix, Degarelix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Bicalutamid, Apalutamid, Enzalutamid sowie Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon [1,20-30] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Laut Fachinformation wird Triptorelin „alle 6 Monate (24 Wochen)“ [25] angewendet. Der pU setzt 2 Gaben pro Jahr an. Für Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon geht der pU von 6 Zyklen alle 3 Wochen aus. Dies ist gemäß Fachinformation nachvollziehbar [31].

Für die perkutane Strahlentherapie geht der pU von einer Standardfraktionierung mit einer Gesamtdosis von 74 bis 80 Gy aus, die Standardeinzeldosis beträgt 1,8, bis 2,0 Gy. Der pU beruft sich dabei auf die S3-Leitlinie [7]. Anhand der Angaben zur Gesamtdosis und der Standardeinzeldosis errechnet er 37 bis 45 Behandlungstage. Dies ist nachvollziehbar.

Für die perkutane Salvagestrahlentherapie geht der pU von einer Standardfraktionierung mit einer Gesamtdosis von mind. 66 Gy aus, die Standardeinzeldosis beträgt 1,8 bis 2,0 Gy. Der pU beruft sich bei den Angaben auf die S3-Leitlinie [7]. Anhand der Angaben zur Mindestgesamtdosis und der Standardeinzeldosis ermittelt der pU 33 bis 37 Behandlungstage. Dies ist nachvollziehbar.

Für die stationären Leistungen zieht der pU Codes gemäß ICD-10 und gemäß des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) heran. Dabei ermittelt er anhand des ICD-Codes C61 für das Prostatakarzinom und den zugehörigen OPS-Codes für die jeweilige Leistung die entsprechende Diagnosis-Related-Group (DRG). Anschließend weist er die mittlere Verweildauer der jeweiligen DRG als Behandlungsdauer aus: 7,7 bis 8,6 Tage für radikale Prostatektomie ggf. in Kombination mit einer Lymphadenektomie, 3,8 Tage für Orchiektomie, 4,8 Tage für HDR-Brachytherapie und 7,7 bis 8,6 Tage für Salvageprostatektomie. Dies ist nachvollziehbar [32].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Relugolix entsprechen der Zulassung [1]. Er legt eine 1-mal tägliche Dosis von 120 mg zugrunde. Dies entspricht der empfohlenen Dosierung nach einer Aufsättigungsdosis.

Die Angaben des pU zum Verbrauch der Wirkstoffe Degarelix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Bicalutamid, Apalutamid, Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und Enzalutamid sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [20-31].

Der Verbrauch von Docetaxel richtet sich nach der Körperoberfläche [31]. Der pU weist einen Verbrauch von 153 mg Wirkstoff pro Gabe bzw. 160 mg Wirkstoff pro Gabe inklusive Verwurf aus. Dies entspricht dem Verbrauch bei Zugrundlegung der DuBois-Formel und der durchschnittlichen Körpermaße von Männern gemäß den Angaben des Mikrozensus für das Jahr 2017 [33].

Für die perkutane Strahlentherapie geht der pU von einer Standardfraktionierung mit einem Gesamtverbrauch von 74 bis 80 Gy (Standardeinzeldosis 1,8 bis 2,0 Gy) aus. Für die perkutane Salvagestrahlentherapie geht der pU von einer Standardfraktionierung mit einem Verbrauch von mind. 66 Gy (Standardeinzeldosis 1,8 bis 2,0 Gy) aus. Diese Angaben sind der S3-Leitline zum Prostatakarzinom zu entnehmen [7] und sind nachvollziehbar.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Relugolix geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2022, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2022 wieder. Dabei ist folgendes zu beachten:

- Für Leuprorelin steht ein wirtschaftlicheres Präparat zur Verfügung als vom pU angesetzt.
- Für Docetaxel lässt sich mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen (2-mal 80 mg) eine wirtschaftlichere Stückelung darstellen, die jedoch weniger zweckmäßig als die vom pU veranschlagte Stückelung (1-mal 160 mg) ist.
- Für Prednisolon setzt der pU nicht den Festbetrag, sondern den Apothekenverkaufspreis an.

Der pU setzt für die perkutane Strahlentherapie bzw. Salvagestrahlentherapie die Abrechnungsziffer 25321 je Bestrahlungssitzung gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) an, mit Stand vom 3.Quartal 2022. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar, allerdings bleiben Kosten für weitere Leistungen gemäß EBM (z. B. für den Bestrahlungsplan) unberücksichtigt.

Zur Kostenbestimmung der stationären Leistungen verwendet der pU die entsprechenden OPS-Codes und ICD-Codes. Außerdem rundet der pU die Verweildauer auf volle Tage auf. Mit dem Webgrouper der DRG-Research Group zum Datenstand des Jahres 2022 [34] ermittelt der pU die folgenden DRGs:

- radikale Prostatektomie (M04A) ggf. in Kombination mit einer Lymphadenektomie (M01B): 9405,84 € bis 10 225,17 €
- Orchiektomie (M04B): 4010,18 €
- HDR-Brachytherapie (M10C): 5110,07 €
- Salvageprostatektomie (M04A oder M01B): 9405,84 € bis 10 225,17 €

Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar, jedoch ist dabei zu beachten, dass sich in Abhängigkeit des Komplexitätsgrades, möglicher Nebendiagnosen, anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter, ggf. erfolgter Beatmungsstunden und der Verweildauer unterschiedliche Schweregrade der DRG innerhalb der Basis-DRG ergeben können, die zu unterschiedlichen Bewertungsrelationen und folglich zu unterschiedlichen DRG-Erlösen führen.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Relugolix können gemäß Zulassung [1] Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die der pU nicht veranschlagt.

Die Fachinformation von Buserelin [23] empfiehlt zu Beginn der Behandlung eine Zusatztherapie mit einem Antiandrogen. Der pU berücksichtigt in den Fragestellungen 4a und

4b für diese Zusatztherapie die Kosten für Bicalutamid. Dies ist nicht nachvollziehbar, da im Rahmen einer Dauertherapie die anfängliche Medikation nicht veranschlagt wird.

Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Apalutamid und Enzalutamid – können gemäß Fachinformationen [20,22,23,25-30] weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die der pU nicht veranschlagt.

Für Docetaxel können gemäß Fachinformation [31] außerdem Kosten für die Infusionstherapie gemäß EBM angesetzt werden.

Der pU setzt für Docetaxel Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an. Diese Angabe ist plausibel.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Relugolix Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 2643,60 €, die ausschließlich Arzneimittelkosten beinhalten. Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten jeweils Arzneimittelkosten, für Buserelin in den Fragestellungen 4a und 4b Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie für Docetaxel Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Zudem können die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch Kosten für die Strahlentherapie sowie stationäre Kosten beinhalten.

Arzneimittelkosten bzw. Kosten für die Strahlentherapie sowie stationäre Kosten

Unter konventioneller ADT wird gemäß G-BA im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden: Für die Wirkstoffe der medikamentösen ADT (Degarelix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin) sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten mit Ausnahme von Leuprorelin plausibel. Bei Leuprorelin stehen wirtschaftlichere Präparate zur Verfügung, sodass die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten überschätzt sind.

Für die Wirkstoffe Bicalutamid, Apalutamid und Enzalutamid sind die angegebenen Arzneimittelkosten plausibel. Für Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon sowie für Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon sind die angegebenen Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel.

Die vom pU veranschlagten Kosten für die perkutane Strahlentherapie bzw. Salvagestrahlentherapie sind pro Jahr mit der angenommenen Gesamtdosis und der herangezogenen Abrechnungsziffer plausibel. Jedoch können Kosten für weitere Leistungen gemäß EBM angesetzt werden (siehe Abschnitt II 2.3).

Die vom pU angegebenen Kosten für stationäre Leistungen mittels DRG-Fallpauschalen sind plausibel, unter Berücksichtigung patientenindividueller Faktoren können die DRG-Erlöse abweichen (siehe Abschnitt II 2.3).

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe

Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Apalutamid und Enzalutamid – können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, wie z. B. für die Infusionstherapie (Docetaxel) oder die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die der pU nicht veranschlagt. Für Buserelin berücksichtigt der pU in den Fragestellungen 4a und 4b Kosten für Bicalutamid als Antiandrogen im Rahmen einer Zusatztherapie, die nicht zu veranschlagen sind (siehe Abschnitt II 2.4).

Der pU berücksichtigt für Docetaxel die Kosten für die parenterale Zubereitung von Zytostatika korrekt gemäß Hilfstaxe.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Therapiekosten[a] in €[b]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[b]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[b]**	**Jahres-therapie-kosten in €[b]**	**Kommentar**
Zu bewertendes Arzneimittel						
Relugolix	Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom oder Patienten mit mHSPC	2643,60	0	0	2643,60	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie	Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, für die eine lokale Therapie infrage kommt (Fragestellung 1)	9405,84–10 225,17	0	0	9405,84–10 225,17	Die Kosten mittels DRG-Fallpauschalen sind plausibel, unter Berücksichtigung patientenindividueller Faktoren können die DRG-Erlöse abweichen.
perkutane Strahlentherapie + ADT[c] oder		4001,92–4867,20 + 1715,04[d]–4010,18[e] oder	0 0	0 0	5716,96–8877,38	Die Kosten für die perkutane Strahlentherapie sind mit der angenommenen Gesamtdosis und der herangezogenen Abrechnungsziffer plausibel. Jedoch können Kosten für weitere Leistungen gemäß EBM angesetzt werden. Die Kosten der ADT sind in der Untergrenze überschätzt und in der Obergrenze plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Therapiekosten[a] in €[b]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[b]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[b]**	**Jahres-therapie-kosten in €[b]**	**Kommentar**
+ Bicalutamid	siehe oben	+1744,37	0	0		Die angegebenen Arzneimittelkosten für Bicalutamid sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt.
perkutane Strahlentherapie[f] + HDR-Brachytherapie		4001,92–4867,20 + 5110,07	0 0	0 0	9111,99–9977,27	Die Kosten für die perkutane Strahlentherapie sind mit der angenommenen Gesamtdosis und der herangezogenen Abrechnungsziffer plausibel. Jedoch können Kosten für weitere Leistungen gemäß EBM angesetzt werden. Die Kosten für die HDR-Brachytherapie mittels DRG-Fallpauschalen sind plausibel, unter Berücksichtigung patientenindividueller Faktoren können die DRG-Erlöse abweichen.
ADT[c]	Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt (Fragestellung 2)	1715,04[d]–4010,18[e]	0	0	1715,04–4010,18	Die Kosten der ADT sind in der Untergrenze überschätzt und in der Obergrenze plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt.
Bicalutamid		1744,37	0	0	1744,37	Die Arzneimittelkosten für Bicalutamid sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Therapiekosten[a] in €[b]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[b]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[b]**	**Jahres-therapie-kosten in €[b]**	**Kommentar**
patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von[g]:	Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie (Fragestellung 3)					Der pU gibt an, dass die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Fragestellung 3 patientenindividuell unterschiedlich sind. Unter Betrachtung der Einzelkomponenten sind die Kosten für die Salvageprostatektomie mittels DRG-Fallpauschalen plausibel, unter Berücksichtigung patientenindividueller Faktoren können die DRG-Erlöse abweichen. Die Kosten für die perkutane Salvagestrahlentherapie sind mit der angenommenen mind. Gesamtdosis und der herangezogenen Abrechnungsziffer plausibel. Jedoch können Kosten für weitere Leistungen gemäß EBM angesetzt werden. Die Kosten der ADT sind in der Untergrenze überschätzt und in der Obergrenze plausibel. Die Arzneimittelkosten für Bicalutamid sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt.
Salvageprostatektomie		9405,84–10 225,17	0	0	patienten-individuell unter-schiedlich	
perkutane Salvagestrahlentherapie		3569,28–4001,92	0	0		
perkutane Salvagestrahlentherapie		3569,28–4001,92				
+ ADT[c] oder		+ 1715,04[d] – 4010,18[e]	0	0		
+ Bicalutamid		+ 1744,37	0	0		

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Therapiekosten[a] in €[b]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[b]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[b]**	**Jahres-therapie-kosten in €[b]**	**Kommentar**
ADT[c] + Apalutamid	Patienten mit mHSPC, für die eine Kombinations-behandlung infrage kommt (Fragestellung 4a)	1715,04[d] – 4010,18[e] + 36 886,12	56,43 0	0 0	38 601,16–40 896,30	Die Kosten der ADT sind in der Untergrenze überschätzt und in der Obergrenze plausibel. Der pU veranschlagt ausschließlich bei Buserelin Kosten für eine Zusatztherapie im Rahmen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Dies ist nicht plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt. Die Jahrestherapiekosten für Apalutamid sind plausibel.
ADT[c] + Abirateronacetat + Prednison oder + Prednisolon		1715,04[d] – 4010,18[e] + 14 049,11 + 26,48 oder + 22,76	56,43 0	0 0	15 786,91–18 085,77	Die Kosten der ADT sind in der Untergrenze überschätzt und in der Obergrenze plausibel. Der pU veranschlagt ausschließlich bei Buserelin Kosten für eine Zusatztherapie im Rahmen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Dies ist nicht plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt. Für Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon sind die Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Therapiekosten[a] in €[b]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[b]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[b]**	**Jahres-therapie-kosten in €[b]**	**Kommentar**
ADT[c] + Docetaxel bzw. + Docetaxel + Prednison oder + Prednisolon	siehe oben	1715,04[d] – 4010,18[e] + 2231,76 + 6622,62 + 18,28 oder + 15,71	56,43 0 0	0 0 486	8823,66–11 137,08	Die Kosten der ADT sind in der Untergrenze überschätzt und in der Obergrenze plausibel. Der pU veranschlagt ausschließlich bei Buserelin Kosten für eine Zusatztherapie im Rahmen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Dies ist nicht plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt. Für Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon sind Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt. Die angegebenen Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
ADT[c] + Enzalutamid		1715,04[d] – 4010,18[e] + 41 603,74	56,43 0	0 0	43 318,78–45 613,92	Die Kosten der ADT sind in der Untergrenze überschätzt und in der Obergrenze plausibel. Der pU veranschlagt ausschließlich bei Buserelin Kosten für eine Zusatztherapie im Rahmen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Dies ist nicht plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt. Die Jahrestherapiekosten für Enzalutamid sind plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Therapiekosten[a] in €[b]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[b]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[b]**	**Jahres-therapie-kosten in €[b]**	**Kommentar**
ADT[c]	Patienten mit mHSPC, für die eine Kombinations-behandlung nicht infrage kommt (Fragestellung 4b)	1715,04[d] – 4010,18[e]	56,43		1715,04–4010,18	Die Kosten der ADT sind in der Untergrenze überschätzt und in der Obergrenze plausibel. Der pU veranschlagt ausschließlich bei Buserelin Kosten für eine Zusatztherapie im Rahmen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Dies ist nicht plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

a. Arzneimittelkosten bzw. Kosten für Strahlentherapie bzw. stationäre Kosten
b. Angaben des pU
c. Unter konventioneller Androgendeprivation wird gemäß G-BA im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.
d. Die untere Grenze der ADT ist die Kostenangabe zu Leuprorelin.
e. Die obere Grenze der ADT ist die Kostenangabe zur Orchiektomie
f. Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer HDR-Brachytherapie (nur für Patienten der klinischen Kategorie cT3)
g. Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos

ADT: Androgendeprivationtherapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HDR-Brachytherapie: High-Dose-Rate-Brachytherapie; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; PSA: Prostataspezifische Antigen; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den zu erwartenden Versorgungsanteilen von Relugolix. Er erläutert, dass laut Fachinformation Relugolix bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen in Abschnitt 6.1 der Zulassung genannten sonstigen Bestandteil kontraindiziert ist [1]. Zu Therapieabbrüchen sowie Patientenpräferenzen liegen laut pU keine Daten vor. Er gibt an, dass Relugolix grundsätzlich im ambulanten Bereich verschrieben wird.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. European Medicines Agency. Orgovyx: EPAR - Product Information [online]. 2022 [Zugriff: 19.10.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/orgovyx-epar-product-information_de.pdf.

2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001): Inzidenz unter Verwendung folgender Filter: Altersgruppen (0–85+), Diagnose (Prostata (C61)), Geschlecht (männlich) und Jahre (1999–2018) [online]. 2021 [Zugriff: 03.06.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/abfrage.

3. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlauswertung 2022- Jahresbericht der zertifizierten Prostatakrebszentren [online]. 2022 [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/qualitaetsindikatoren_prostatakrebs_2022-A1_220609.pdf&cid=104292.

4. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) - Jahresdurchschnitt 2021 [online]. 2022 [Zugriff: 08.06.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/jahresdurchschnitt_2021_bf.pdf.

5. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021 [online]. 2022 [Zugriff: 25.07.2022]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2021.html.

6. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001): 1-, 5- und 10-Jahres-Prävalenz unter Verwendung folgender Filter: Altersgruppen (0–75+), Diagnose (Prostata (C61)), Geschlecht (männlich), Jahre (2004–2018), Intervall-Länge in Jahren (1, 5, 10) [online]. 2021 [Zugriff: 03.06.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/abfrage.

7. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prostatakarzinom – Version 6.2 – Oktober 2021 [online]. [Zugriff: 22.02.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatatkarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf.

8. Janssen-Cilag. Apalutamid (Erleada): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/437/#dossier.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apalutamid (Prostatakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 02.05.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-09_Apalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

10. Hupe MC, Hammerer P, Ketz M et al. Retrospective Analysis of Patients With Prostate Cancer Initiating GnRH Agonists/Antagonists Therapy Using a German Claims Database: Epidemiological and Patient Outcomes. Front Oncol 2018; 8: 543. https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2018.00543.

11. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. Int J Clin Pract 2011; 65(11): 1180-1192. https://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x.

12. Janssen-Cilag. Apalutamid (Erleada): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 19.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/525/#dossier.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Prostata-karzinom (mHSPC)) [online]. 2020 [Zugriff: 30.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6793/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_TrG.pdf.

14. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile.

15. Tan YG, Pang L, Khalid F et al. Local and systemic morbidities of de novo metastatic prostate cancer in Singapore: insight from 685 consecutive patients from a large prospective Uro-oncology registry. BMJ Open 2020; 10(2): e034331. https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034331.

16. Uemura H, Ye D, Kanesvaran R et al. United in Fight against prOstate cancer (UFO) registry: first results from a large, multi-centre, prospective, longitudinal cohort study of advanced prostate cancer in Asia. BJU Int 2020; 125(4): 541-552. https://dx.doi.org/10.1111/bju.14980.

17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apalutamid (Prostatakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-20_apalutamid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

18. Wittekind C. TNM – Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-VCH; 2017.

19. Wittekind C, Meyer H-J. TNM – Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-VCH; 2010.

20. Ferring Pharmaceuticals. FIRMAGON 120 mg / FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. 2009.

21. Astellas Pharma Europe. Xtandi 40 mg/80 mg Filmtabletten. 2013.

22. AstraZeneca. Zoladex 10,8 mg. 1996.

23. Cheplapharm Arzneimittel. Profact Depot 9,45 mg. 1998.

24. Janssen-Cilag International. Erleada 60 mg Filmtabletten. 2019.

25. Medipha Santé. Pamorelin LA 22,5 mg. 2010.

26. ratiopharm. Bicalutamid-ratiopharm 50 mg Filmtabletten. 2007.

27. Recordati Industria Chimica e Farmaceutica. ELIGARD 22,5 mg (Leuprorelinacetat) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. 2004.

28. Zentiva Pharma. Abirateron Zentiva 500 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2022 [online]. [Zugriff: 04.10.2022]. URL: https://www.zentiva.de/-/media/files/zentivade/produkte/abirateron-zentiva/fi_abirateron-zentiva-500mg.pdf.

29. Merck. Decortin H Tabletten [online]. 2022 [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://www.fachinfo.de/.

30. acis Arzneimittel. Prednison acis [online]. 2022 [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://www.fachinfo.de/.

31. Hikma Farmacêutica. Docetaxel Hikma 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2016.

32. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes [online]. 2021 [Zugriff: 15.11.2022]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/10834/file/Fallpauschalenkatalog_2022_20211123.pdf.

33. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

34. DRG-Research Group. Webgrouper [online]. 2022 [Zugriff: 16.08.2022]. URL: https://www.drg-research-group.de/index.php?option=com_webgrouper&view=webgrouper&Itemid=112.