

Relugolix (Prostatakarzinom)

Addendum zum Projekt A22-108
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of several colored segments. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment. The segments to the left and right are in various shades of blue and grey.

ADDENDUM

Projekt: A23-13

Version: 1.0

Stand: 16.03.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1525

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Relugolix (Prostatakarzinom) – Addendum zum Projekt A22-108

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

21.02.2023

Interne Projektnummer

A23-13

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Petra Kohlepp
- Jona Lilienthal
- Regine Potthast
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Relugolix, Prostatatumoren, Nutzenbewertung, NCT03085095

Keywords

Relugolix, Prostatic Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03085095

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Responderanalysen mit Responsekriterium \geq 10 Punkten für Endpunkte erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25	2
2.2 Daten zum Endpunkt MACE	8
2.3 Nachgereichte Analysen zu UEs	11
2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2: Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt)	12
2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	12
2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	15
2.5 Zusammenfassung.....	16
3 Literatur	19
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven der Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 (Fragestellung 2: Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt)	21
Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt MACE (Fragestellung 2: Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt)	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin – Fragestellung 2: Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt).....	4
Tabelle 2: Ergebnisse zu Nebenwirkungen (MACE) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin.....	10
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Relugolix vs. Leuprorelin.....	13
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin.....	15
Tabelle 5: Relugolix – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	17

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)	21
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)	21
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)	22
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)	22
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)	23
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)	23
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)	24
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)	24
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Miktionsbeschwerden (EORTC QLQ-PR25), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)	25
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Darmsymptomatik (EORTC QLQ-PR25), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)	25
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt hormonbehandlungsbezogene Symptome (EORTC QLQ-PR25), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)	26
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)	26
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)	27
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)	27

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020).....	28
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020).....	28
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020).....	29
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-PR25), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020).....	29
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt MACE (SUEs), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)	30
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für die Teilkomponente kardiovaskuläre Ereignisse, die zum Tod führen des Endpunkts MACE (SUEs) und MACE (schwere UEs), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)	30
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für die Teilkomponente nichttödlicher Myokardinfarkt des Endpunkts MACE (SUEs), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020).....	31
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für die Teilkomponente nicht tödlicher Blutungen des zentralen Nervensystems und zerebrovaskuläre Erkrankungen des Endpunkts MACE (SUEs), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020).....	31
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt MACE (schwere UEs), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)	32
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für die Teilkomponente nichttödlicher Myokardinfarkt des Endpunkts MACE (schwere UEs), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020).....	32
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für die Teilkomponente nichttödliche Blutungen des zentralen Nervensystems und zerebrovaskuläre Erkrankungen des Endpunkts MACE (schwere UEs), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020).....	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QLQ-PR25	Quality of Life Questionnaire – Prostata 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

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 21.02.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A22-108 (Relugolix – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die folgenden im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Daten bzw. Auswertungen zur Studie HERO unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier:

- Responderanalysen mit einem Responsekriterium von ≥ 10 Punkten für die Endpunkte der Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und des EORTC QLQ – Prostate 25 (EORTC QLQ-PR25)
- Daten zum Endpunkt Major Adverse Cardiovascular Event (MACE)
- Analysen zu unerwünschten Ereignissen (UEs)

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Relugolix bei Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom wurde die randomisierte kontrollierte, offene Studie HERO [2-4] herangezogen, in der Relugolix mit Leuprorelin verglichen wurde. Eine ausführliche Beschreibung der Studie HERO findet sich in der Dossierbewertung A22-108 [1].

Für Fragestellung 2 der Nutzenbewertung – diese umfasst die Patientenpopulation mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt – wird die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Patienten ohne Fernmetastasierung betrachtet. Übergreifend ist für diese Teilpopulation anzumerken, dass eine Unsicherheit besteht, ob für einen unbekanntem Anteil der Patienten dieser Teilpopulation eine lokale Therapie noch infrage gekommen wäre (ausführliche Erläuterung siehe Dossierbewertung A22-108 [1]). Diese Unsicherheit wird bei der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe jeweils nachfolgende Abschnitte).

Mit seiner Stellungnahme [5] hat der pU weitere Daten bzw. Auswertungen zur für die Fragestellung 2 herangezogenen Teilpopulation vorgelegt. Die nachgereichten Daten beziehen sich somit ausschließlich auf Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

2.1 Responderanalysen mit Responsekriterium ≥ 10 Punkten für Endpunkte erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25

Der pU hat in seinem Dossier für Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 Responderanalysen zur Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte vorgelegt. 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“ [6] sind bei Auswertungen zum Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie den entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodulen nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen.

Mit seiner Stellungnahme hat der pU für die Skalen Fatigue und körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 und die Skalen Miktionsbeschwerden und hormonbehandlungsbezogene Symptome des EORTC QLQ-PR25 Auswertungen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vorgelegt. Für alle weiteren Skalen der beiden Instrumente reicht der pU keine Auswertungen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte nach. Für diese Skalen führt eine Responseschwelle von 15 Punkten jedoch zum gleichen Änderungsschritt wie eine Responseschwelle von 10 Punkten. Daher sind für diese Skalen Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 Punkten identisch zu Auswertungen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten. Somit liegen mit der Stellungnahme und dem Dossier des pU für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 Auswertungen vor, die einer Responseschwelle von 10 Punkten entsprechen.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit für die Ergebnisse der mittels EORTC-Skalen erhobenen Endpunkte

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 erhobenen Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird 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 Anzahl dieser Patienten lässt sich nicht genau benennen.

Der pU beschreibt in der Stellungnahme, dass die Anzahl der Patienten ohne Ausgangswert zu Studienbeginn aus den Analysen der stetigen Daten hervorgeht. Fehlende Werte liegen zu Studienbeginn für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 nur bei weniger als 5 % der Patienten der relevanten Teilpopulation vor. Es bleibt aber weiterhin unklar, ob weitere Patienten zensiert wurden, die zwar einen Wert zur Studienbeginn, nicht aber im weiteren Studienverlauf aufwiesen. Basierend auf den Angaben zu den Rückläufen für die Endpunkte erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25, die zu allen Zeitpunkten bei > 85 % bezogen auf die relevante Teilpopulation liegen, lässt sich die Anzahl der in die Auswertungen eingegangenen Patienten als ausreichend groß einschätzen, sodass die Auswertungen für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Aussagesicherheit

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials und der Unsicherheit, ob für alle Patienten der vom pU vorgelegten Teilpopulation eine lokale Therapie nicht mehr infrage gekommen wäre, ist die Aussagesicherheit reduziert. Auf Basis der verfügbaren Informationen können daher für alle Endpunkte erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 oder EORTC-QLQ-PR25 maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden (zur näheren Begründung siehe Nutzenbewertung A22-108 [1]).

Ergebnisse für die Endpunkte der EORTC-Skalen

Tabelle 1 fasst die Ergebnisse für die mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 erhobenen Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem Dossier des pU und den in seiner Stellungnahme nachgereichten Analysen zum Vergleich von Relugolix mit Leuprorelin für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung zusammen. Die vom pU vorgelegten Daten werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin – Fragestellung 2: Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt (mehreseitige Tabelle)

Studie	Relugolix		Leuprorelin		Relugolix vs. Leuprorelin
	Endpunktkategorie	Endpunkt	Endpunkt	Endpunkt	
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignis n (% ^c)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignis n (% ^c)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^d
HERO					
Morbidity					
EORTC QLQ-C30 – Symptomatik ^{e, f}					
Fatigue	k. A.	2,9 [2,8; 4,7] 304 (71,2)	k. A.	5,6 [2,9; 8,3] 147 (69,0)	1,14 [0,93; 1,39]; 0,205
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 – Symptomatik ^{e, f}					
Miktionsbeschwerden	k. A.	11,1 [8,5; n. b.] 199 (46,6)	k. A.	11,3 [11,2; n. b.] 84 (39,4)	1,28 [0,99; 1,66]; 0,057
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.	3,0 [2,9; 5,5] 308 (72,1)	k. A.	3,0 [2,8; 5,6] 150 (70,4)	1,05 [0,86; 1,27]; 0,646
Inkontinenzhilfe			keine geeigneten Daten ^g		

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin – Fragestellung 2: Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Relugolix		Leuprorelin		Relugolix vs. Leuprorelin HR [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignis n (% ^c)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignis n (% ^c)	
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. [11,3; n. b.] 159 (37,2)	k. A.	n. e. [11,2; n. b.] 82 (38,5)	0,96 [0,74; 1,26]; 0,775
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		

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin – Fragestellung 2: Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Relugolix		Leuprorelin		Relugolix vs. Leuprorelin HR [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignis n (% ^c)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignis n (% ^c)	
<p>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 Zensurierung zu Tag 1 erfolgte. Von diesen Patienten gingen somit de facto keine Zeiten in die Auswertung ein. Die Anzahl dieser Patienten lässt sich nicht genau benennen. Auf Basis der Angaben zu den Rückläufen ist die Anzahl der in die Auswertung eingegangener Patienten als ausreichend groß einzuschätzen.</p> <p>b. eigene Umrechnung der Zeitangaben in Monate</p> <p>c. Prozentangabe bezieht sich auf die Anzahl der in diesen Arm randomisierten Patienten</p> <p>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)</p> <p>e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>h. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>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</p>					

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

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö erfasst mit dem EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin. Der Unterschied ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Inkontinenzhilfe

Für den Endpunkt Inkontinenzhilfe erfasst mit dem EORTC QLQ-PR25 liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Alle weiteren Endpunkte zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25)

Für alle weiteren Endpunkte zur Symptomatik erfasst mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils 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)

Sexualfunktion

Für den Endpunkt Sexualfunktion erfasst mit dem EORTC QLQ-PR25 liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Alle weiteren Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25)

Für alle weiteren Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Subgruppenanalysen für die Ergebnisse der mittels EORTC-Skalen erhobenen Endpunkte

Der pU legt mit seiner Stellungnahme keine Subgruppenanalysen für die Ergebnisse der Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 mit einer Responseschwelle von 10 Punkten vor.

Für alle Skalen beider Instrumente liegen im Dossier des pU allerdings Subgruppenanalysen für die Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 Punkten vor. Für diese zeigen sich für die ausgewählten Subgruppen Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) und Gleason-Score zu Studienbeginn (< 8 vs. ≥ 8) keine Effektmodifikationen.

Für die vom pU mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen der Skalen Fatigue und körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) und der Skalen Miktionsbeschwerden und hormonbehandlungsbezogene Symptome (EORTC QLQ-PR25) sind die Ergebnisse mit einer Responseschwelle von 15 Punkten allerdings nicht identisch mit den Auswertungen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten (siehe oben). Daher können die im Dossier vorgelegten

Subgruppenanalysen für diese Endpunkte nicht herangezogen werden. Aussagen zu potenziellen Subgruppenergebnissen sind daher für diese 4 Skalen nicht möglich.

2.2 Daten zum Endpunkt MACE

Der pU legt in seinem Dossier Ergebnisse zum Endpunkt Major Adverse Cardiovascular Event (MACE) vor und ordnet diesen der Endpunktkategorie Morbidität zu. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung, trotz der im vorliegenden Addendum adressierten Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung von MACE, wie in der Nutzenbewertung A22-108 und analog zum statistischen Analyseplan (SAP) als „MACE“ benannt. 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 im Dossier 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.

Die Erhebung von MACE-Ereignissen ist in der Studie HERO – wenn auch nicht explizit im SAP als Endpunkt benannt – im Rahmen der UE-Erhebung über Ereignisse, die zum Tod führen sowie Ereignisse, die über die nicht tödlichen Ereignisse der genannten SMQs erfasst werden, als prädefiniert anzusehen. In der Nutzenbewertung A22-108 wurde der Endpunkt MACE jedoch nicht herangezogen. Grund hierfür war, dass nicht beurteilt werden konnte, ob der Endpunkt MACE – im Sinne von schweren bzw. schwerwiegenden kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen – mit der beschriebenen Operationalisierung ausreichend messsicher abgebildet wird. Zum einen lagen 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. Zum anderen fehlten auch Informationen zum jeweiligen Schweregrad der erfassten Ereignisse, was zur Beurteilung eines MACE-Ereignisses notwendig ist. Anhand der Angaben im Dossier war somit 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. Die bei MACE-Endpunkten üblicherweise vorgenommene Adjudizierung der in den Endpunkt eingehenden Ereignisse erfolgte in der Studie HERO jedoch nicht. Insgesamt war die Operationalisierung des

Endpunkts MACE im Dossier des pU einhergehend mit der unklaren Messsicherheit, insbesondere aufgrund der fehlenden Adjudizierung, nicht geeignet, um patientenrelevante schwere bzw. schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse abzubilden [1].

Vom pU nachgereichte Daten und Auswertungen zum Endpunkt MACE

Mit seiner Stellungnahme legt der pU weitere Angaben zum Endpunkt MACE vor. Zum einen benennt der pU alle in den Endpunkt MACE eingegangenen Ereignisse unter Nennung des entsprechenden Verbatims und bevorzugten Begriffs (PT) nach Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA). Zum anderen legt der pU für jedes Ereignis Angaben zum Schweregrad nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) vor sowie, ob es sich um ein schwerwiegendes Ereignis (SUE) handelt. Darüber hinaus legt der pU mit der Stellungnahme zum Endpunkt MACE separate Auswertungen vor, welche entweder nur schwerwiegende oder nur schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse enthalten.

Für die vorliegende Bewertung wird der Endpunkt MACE mit der Komponente „kardiovaskuläre Ereignisse, die zum Tod führen“ (vom pU als Sensitivitätsanalyse bezeichnet) herangezogen. Die Klassifizierung als kardiovaskuläres Ereignis wurde gemäß Angaben des pU in Modul 4 A auf Basis der dokumentierten Todesursache post hoc durch klinische Experten vorgenommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden beide Auswertungen zum MACE (SUEs und schwere UEs) berücksichtigt. Anders als vom pU durchgeführt, werden die Ergebnisse zum MACE der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zugeordnet.

Verzerrungspotenzial, Aussagesicherheit und Quantifizierung des Zusatznutzens für den Endpunkt MACE

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt MACE (entweder als SUEs oder als schwere UEs ausgewertet) wird analog zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte SUEs und schwere UEs als niedrig bewertet. Insgesamt ist die Aussagesicherheit jedoch aufgrund der Unsicherheit, ob für alle Patienten der vom pU vorgelegten Teilpopulation eine lokale Therapie nicht mehr infrage gekommen wäre, reduziert (zur näheren Begründung siehe Nutzenbewertung A22-108 [1]). Auf Basis der verfügbaren Informationen können daher für den Endpunkt MACE maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen geringeren Schaden, abgeleitet werden. Der pU hat mit seiner Stellungnahme verschiedene in der Dossierbewertung A22-108 adressierte Unsicherheiten zur Messsicherheit des Endpunkts MACE aufgelöst. Die betrifft zum einen die Angabe zu den eingehenden Ereignissen der über SMQs erhobenen Einzelkomponenten und zum anderen die Angabe zum Schweregrad der Ereignisse nach CTCAE sowie zur Einordnung als schwerwiegendes Ereignis. Aus den Angaben des pU zu den in den Endpunkt eingehenden Ereignissen und deren Schweregrade ergeben sich jedoch Implausibilitäten. So geht beispielsweise gemäß Angaben des pU in seiner Stellungnahme das Ereignis einer transienten

ischämischen Attacke vom CTCAE-Grad 3 als schweres UE in die Auswertung ein. Gemäß CTCAE gibt es jedoch keinen Grad 3 einer transienten ischämischen Attacke. Aufgrund der Implausibilität in den dokumentierten Angaben wird das Ausmaß des Endpunkts als nicht quantifizierbar eingeschätzt.

Ergebnisse

Tabelle 1 fasst die Ergebnisse aus dem Dossier des pU und den in der Stellungnahme nachgereichten Analysen zum Vergleich von Relugolix mit Leuprorelin für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung für den Endpunkt MACE (Endpunktkategorie Nebenwirkungen) zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse zu Nebenwirkungen (MACE) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin – Fragestellung 2: Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Relugolix		Leuprorelin		Relugolix vs. Leuprorelin RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
HERO					
Nebenwirkungen					
MACE (SUEs) ^b	427	2 (0,5)	213	8 (3,8)	0,12 [0,03; 0,58]; 0,002
kardiovaskuläre Ereignisse, die zum Tod führen ^{c, d}	427	0 (0)	213	3 (1,4)	0,07 [0,00; 1,38]; 0,015
nichttödlicher Myokardinfarkt ^{d, e}	427	2 (0,5)	213	1 (0,5)	1,00 [0,09; 10,94]; > 0,999
nichttödliche Blutungen des zentralen Nervensystems und zerebrovaskuläre Erkrankungen ^{d, f}	427	0 (0)	213	5 (2,3)	0,05 [0,00; 0,82]; 0,001
MACE (schwere UEs) ^{g, h}	427	2 (0,5)	213	6 (2,8)	0,17 [0,03; 0,82]; 0,012
kardiovaskuläre Ereignisse, die zum Tod führen ^{c, d}	427	0 (0)	213	3 (1,4)	0,07 [0,00; 1,38]; 0,015
nichttödlicher Myokardinfarkt ^{d, e}	427	2 (0,5)	213	1 (0,5)	1,00 [0,09; 10,94]; > 0,999
nichttödliche Blutungen des zentralen Nervensystems und zerebrovaskuläre Erkrankungen ^{d, f}	427	0 (0)	213	3 (1,4)	0,07 [0,00; 1,38]; 0,015

Tabelle 2: Ergebnisse zu Nebenwirkungen (MACE) – RCT, direkter Vergleich: Relugolix vs. Leuprorelin – Fragestellung 2: Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Relugolix		Leuprorelin		Relugolix vs. Leuprorelin RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. eigene Berechnung: RR, KI (asymptotisch), p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [7]) b. kombinierter Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten kardiovaskuläre Ereignisse, die zum Tod führen, nichttödlicher Myokardinfarkt (SUE) und nichttödliche Blutungen des zentralen Nervensystems und zerebrovaskuläre Erkrankungen (SUE) c. Die Klassifizierung als kardiovaskuläres Ereignis wurde gemäß Angaben des pU in Modul 4 A auf Basis der dokumentierten Todesursache post hoc durch klinische Experten vorgenommen. d. Berücksichtigt wurden Ereignisse unabhängig davon, ob es auch das qualifizierende Ereignis für den kombinierten Endpunkt war. e. erfasst mittels standardisierter MedDRA-Abfrage (SMQ) „Herzinfarkt“ (broad) unter Ausschluss der tödlichen Ereignisse f. erfasst mittels der SMQ „Blutungen des Zentralnervensystems und zerebrovaskuläre Zustände“ (broad) unter Ausschluss der tödlichen Ereignisse g. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 h. kombinierter Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten kardiovaskuläre Ereignisse, die zum Tod führen, nichttödlicher Myokardinfarkt (schwere UEs) und nichttödliche Blutungen des zentralen Nervensystems und zerebrovaskuläre Erkrankungen (schwere UEs)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Für den kombinierten Endpunkt MACE unter Berücksichtigung von nur SUEs oder nur schweren UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin.

2.3 Nachgereichte Analysen zu UEs

Der pU hatte in seinem Dossier Auswertungen zum Endpunkt MACE vorgelegt (siehe Abschnitt 2.2). Im SAP wurden jedoch neben dem MACE weitere Kategorien von UEs überwiegend anhand von SMQs präspezifiziert. Mit seiner Stellungnahme legt der pU die Auswertungen zu diesen präspezifizierten UE-Analysen für die relevante Teilpopulation der Fragestellung 2 der Nutzenbewertung vor. Diese beinhalten:

- Osteoporose / Osteopenie SMQ (broad); inklusive aller PTs, die die Begriffe „Fraktur“ enthielten; die Begriffe „Zahnabbruch“ und „Penisfraktur“ wurden ausgeschlossen
- Torsades de Pointes / QT-Verlängerung SMQ (broad)

- Medikamentenbedingte Lebererkrankung SMQ (narrow)
- Hyperglykämie / Neuauftreten von Diabetes Mellitus SMQ (narrow)
- Dyslipidämie SMQ (broad)
- Ischämische Herzerkrankung SMQ (broad)
- Vasomotorische Symptome (umfasste die fünf PTs: Hyperhidrose, Hitzegefühl, Hitzewallung, Nachtschweiß oder Gesichtsrötungen)
- Depression und Suizid / Selbstverstümmelung SMQ (broad)
- Überempfindlichkeit SMQ (narrow)

Für keine der vom pU nachgereichten UEs zeigt sich auf Basis der relativen Risiken ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2: Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt)

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 [8].

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.

2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in der Nutzenbewertung A22-108 [1] und in den vorigen Abschnitten dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Relugolix vs. Leuprorelin (mehrsseitige 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) – Verschlechterung ≥ 10 Punkte		
Fatigue	2,9 vs. 5,6 HR: 1,14 [0,93; 1,39]; p = 0,205	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	n. e. vs. n. e. HR: 0,93 [0,65; 1,32]; p = 0,685	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	11,1 vs. 11,2 HR: 1,14 [0,90; 1,46]; p = 0,278	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	11,5 vs. 11,3 HR: 0,84 [0,63; 1,11]; p = 0,213	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	8,5 vs. 11,0 HR: 1,06 [0,84; 1,34]; p = 0,628	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	n. e. vs. n. e. HR: 1,11 [0,77; 1,58]; p = 0,580	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	11,5 vs. n. e. HR: 1,16 [0,86; 1,57]; p = 0,319	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	n. e. vs. n. e. HR: 1,45 [1,05; 2,00]; p = 0,026 HR: 0,69 [0,50; 0,95] ^c	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Symptomatik (EORTC QLQ-PR25) – Verschlechterung ≥ 10 Punkte		
Miktionsbeschwerden	11,1 vs. 11,3 HR: 1,28 [0,99; 1,66]; p = 0,057	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Darmsymptomatik	n. e. vs. n. e. HR: 1,31 [0,89; 1,92]; p = 0,170	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
hormonbehandlungs- bezogene Symptome	3,0 vs. 3,0 HR: 1,05 [0,86; 1,27]; p = 0,646	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Inkontinenzhilfe	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Relugolix vs. Leuprorelin (mehrsseitige 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
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 – Verschlechterung ≥ 10 Punkte		
globaler Gesundheitsstatus	11,1 vs. 11,1 HR: 1,06 [0,84; 1,35]; p = 0,608	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	n. e. vs. n. e. HR: 0,96 [0,74; 1,26]; p = 0,775	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	11,2 vs. 11,2 HR: 1,19 [0,93; 1,52]; p = 0,176	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	11,5 vs. 11,7 HR: 0,91 [0,67; 1,25]; p = 0,561	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	11,2 vs. 11,1 HR: 0,94 [0,74; 1,20]; p = 0,626	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	11,2 vs. 11,2 HR: 0,93 [0,73; 1,19]; p = 0,572	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-PR25 – Verschlechterung ≥ 10 Punkte		
sexuelle Aktivität	n. e. vs. n. e. HR: 0,76 [0,55; 1,03]; p = 0,078	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Sexualfunktion	keine geeigneten Daten	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
MACE		
MACE (SUEs)	0,5 % vs. 3,8 % RR: 0,12 [0,03; 0,58]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko < 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Relugolix vs. Leuprorelin (mehrsseitige 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
MACE (schwere UEs)	0,5 % vs. 2,8 % RR: 0,17 [0,03; 0,82]; p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
<p>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. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-PR25: Quality of Life Questionnaire – Prostata 25; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 4 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin

Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamte Beobachtungsdauer	
–	–
Verkürzte Beobachtungsdauer	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ MACE (schwere UEs und SUEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich 	–
MACE: Major Adverse Cardiovascular Event	

In der Gesamtschau zeigen sich – mit Ausnahme des Endpunkts MACE – keine positiven oder negativen Effekte für Relugolix. Für den Endpunkt MACE zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren geringeren Schaden von Relugolix. Für diesen Endpunkt besteht jedoch

auch nach Einbezug der vom pU nachgereichten Daten eine Unsicherheit in der Messsicherheit aufgrund der fehlenden Adjudizierung der in den Endpunkt eingegangenen Ereignisse. Die fehlende Adjudizierung wurde auch von der Zulassungsbehörde im EPAR kritisiert [9]. Der in der Studie HERO für den Endpunkt MACE beobachtete Vorteil von Relugolix gegenüber Leuprorelin ist allein nicht ausreichend, um einen Zusatznutzen für Relugolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auszusprechen. Es ergibt sich daher 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.

2.5 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Relugolix aus der Dossierbewertung A22-108 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Relugolix unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A22-108 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Relugolix – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom ^b			
1	Patienten, für die eine lokale Therapie infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ die konventionelle Androgendeprivation^c oder ▪ Bicalutamid 	Zusatznutzen nicht belegt ^d
3	Patienten mit PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie	<p>patientenindividuelle Therapie^e unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Salvageprostatektomie, ▪ perkutaner Salvagestrahlentherapie und ▪ perkutaner Salvagestrahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation^c oder Bicalutamid; <p>unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos</p>	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) ^{f, g}			
4a	Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 5: Relugolix – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
4b	Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung nicht infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ konventionelle Androgendeprivation^c 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>f. Es wird davon ausgegangen, dass eine Fernmetastasierung (M1) vorliegt.</p> <p>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).</p> <p>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</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Relugolix (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 13.03.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-108_relugolix_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.
2. 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.
3. 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.
4. 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>.
5. Accord Healthcare. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1496: Relugolix (Prostatakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/893/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
6. 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>.
7. 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](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
8. 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>.

9. 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.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven der Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 (Fragestellung 2: Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt)

Symptomatik

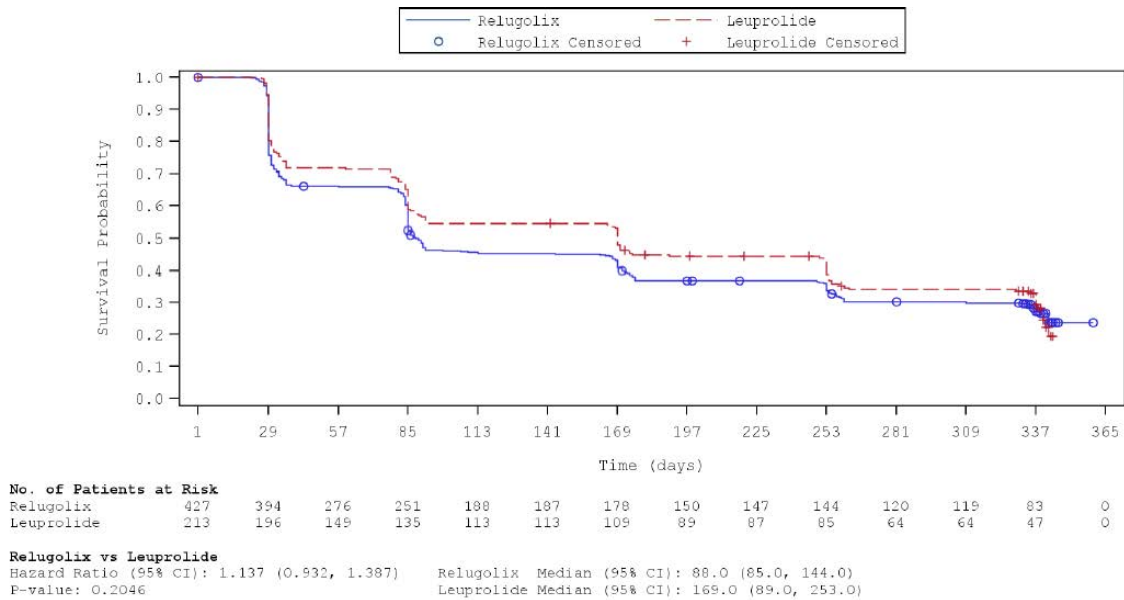


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

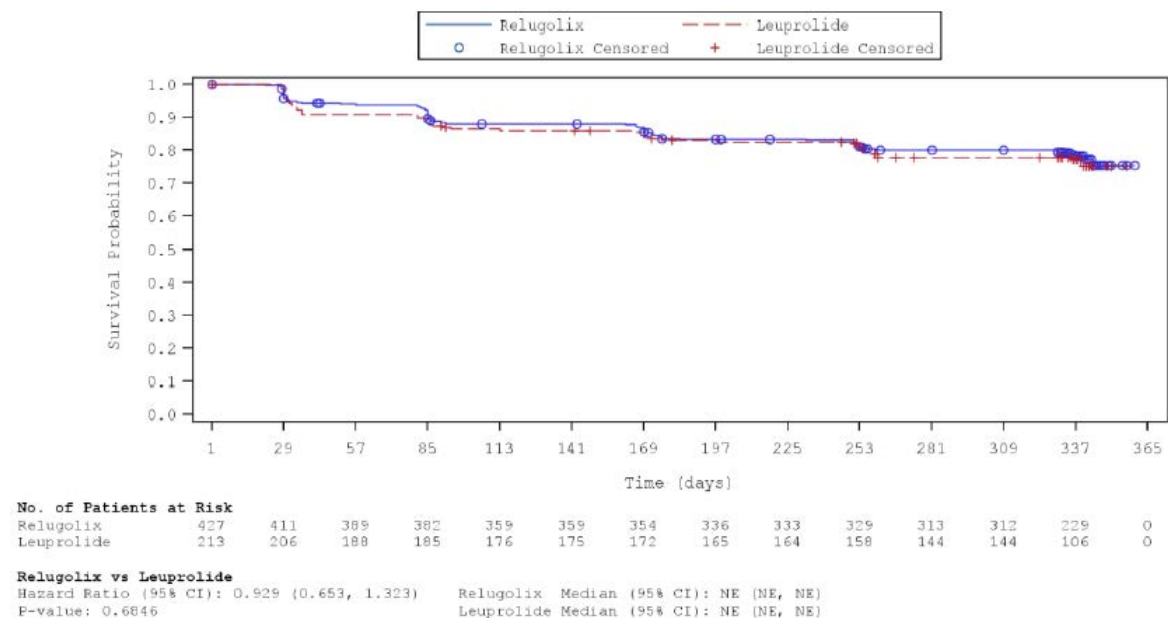


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

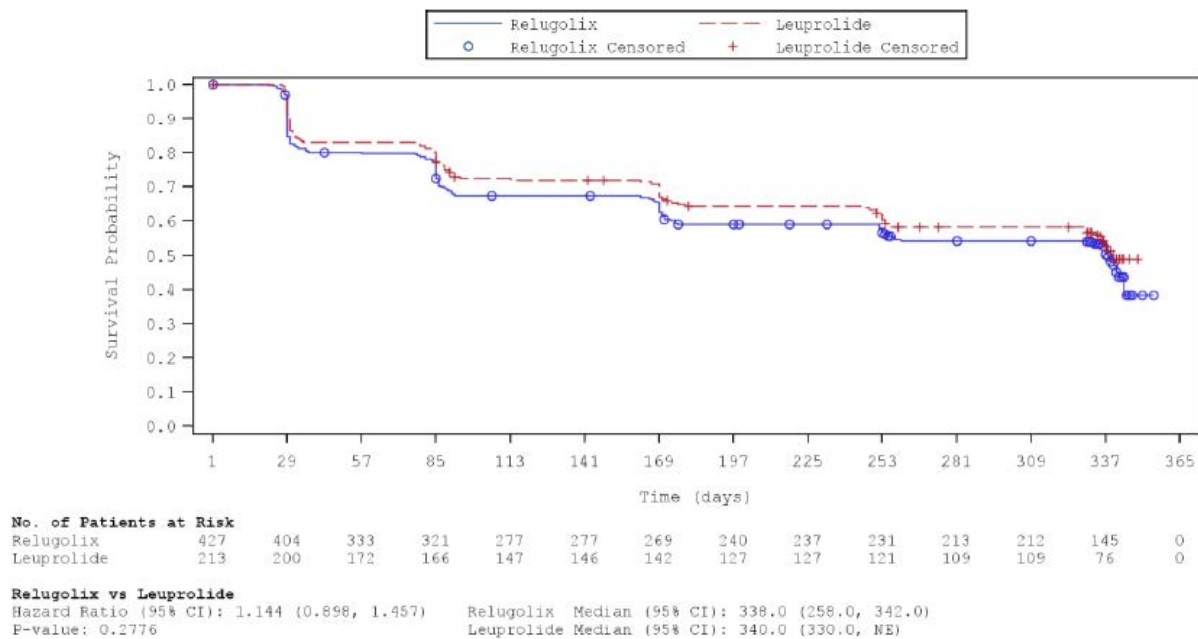


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

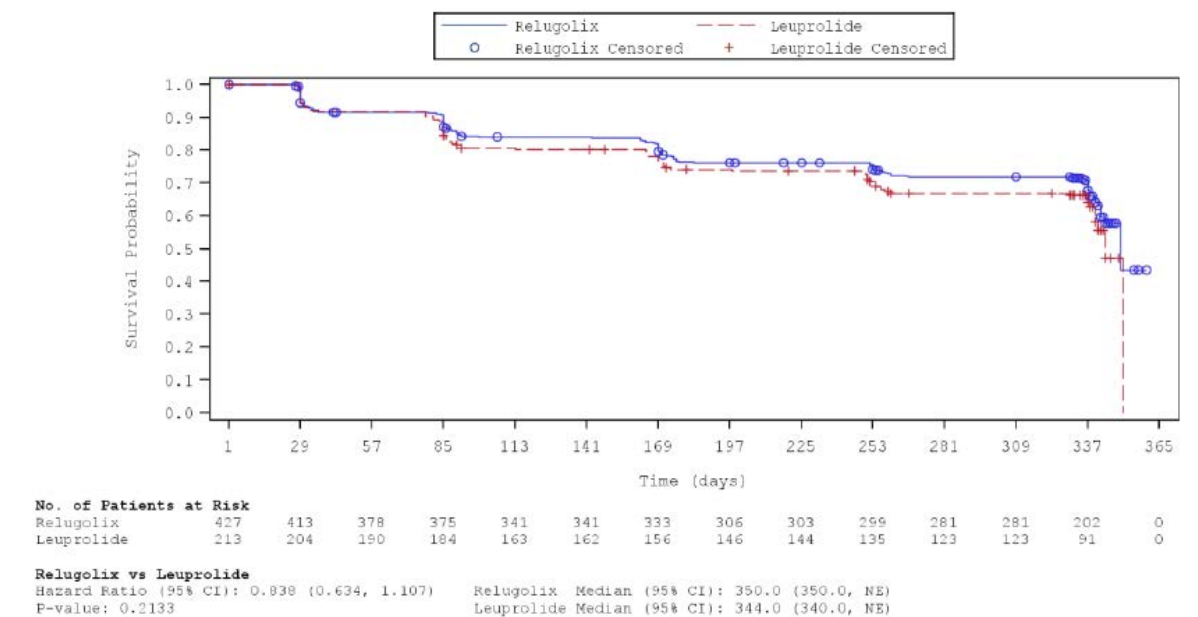


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

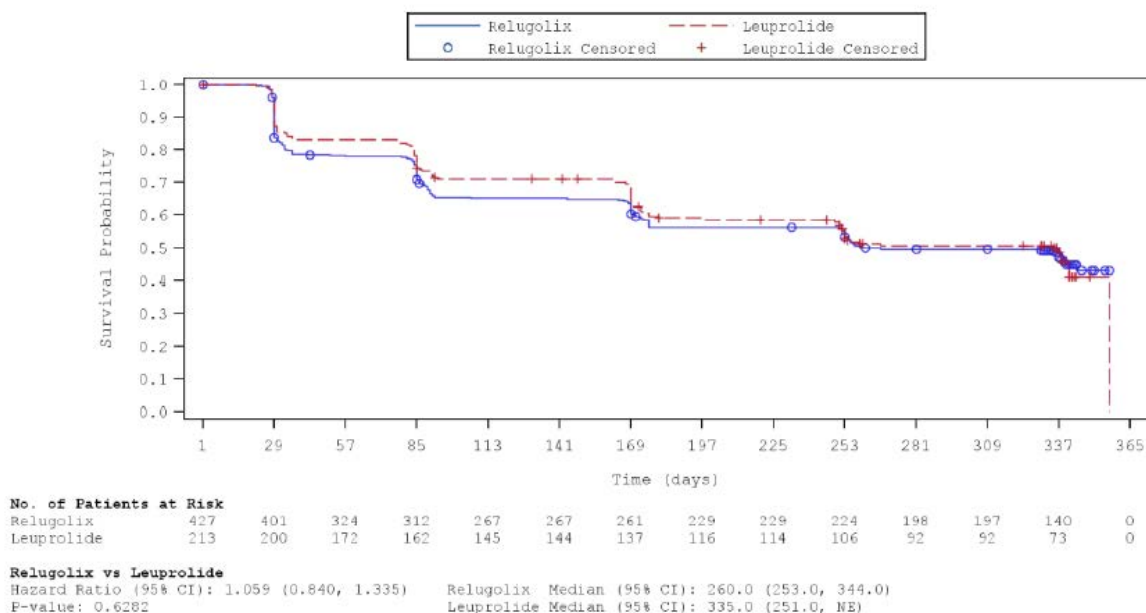


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

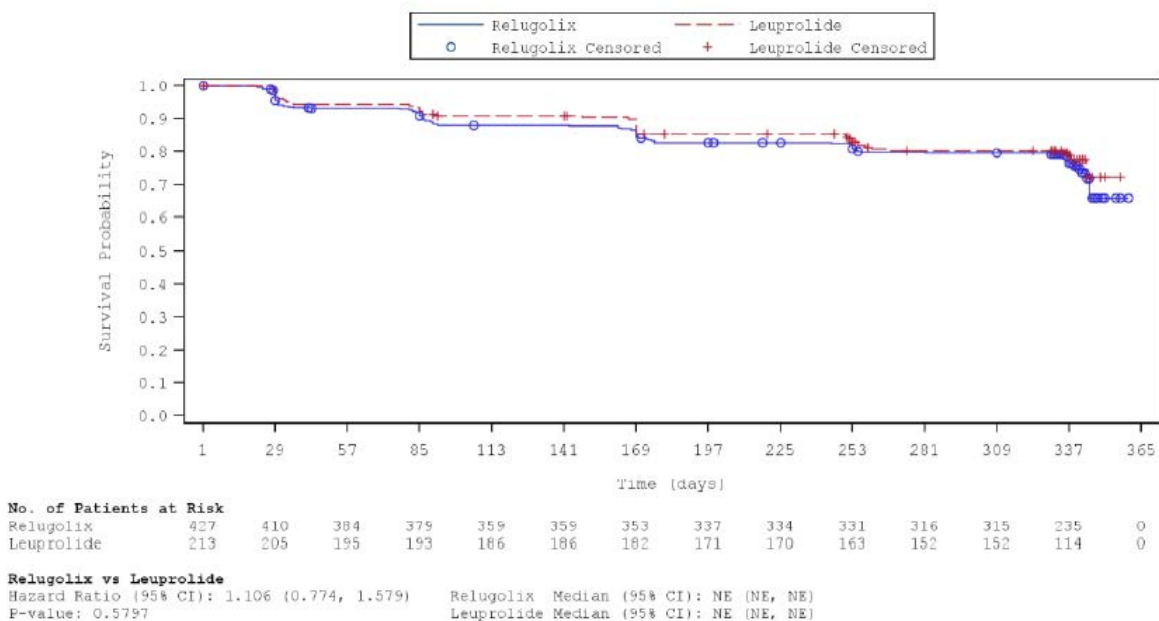


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

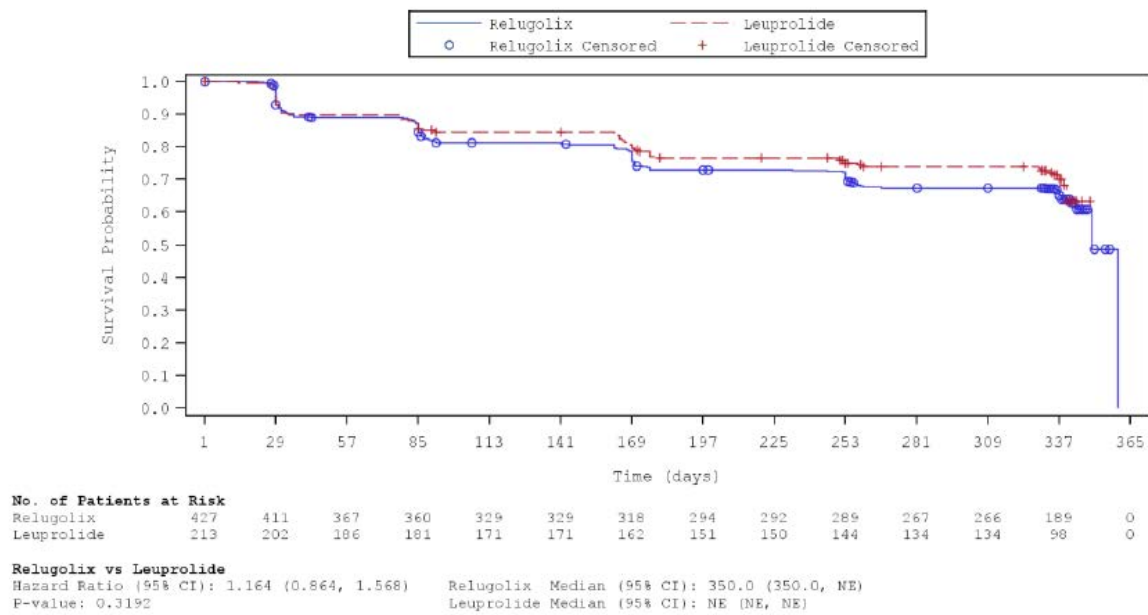


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

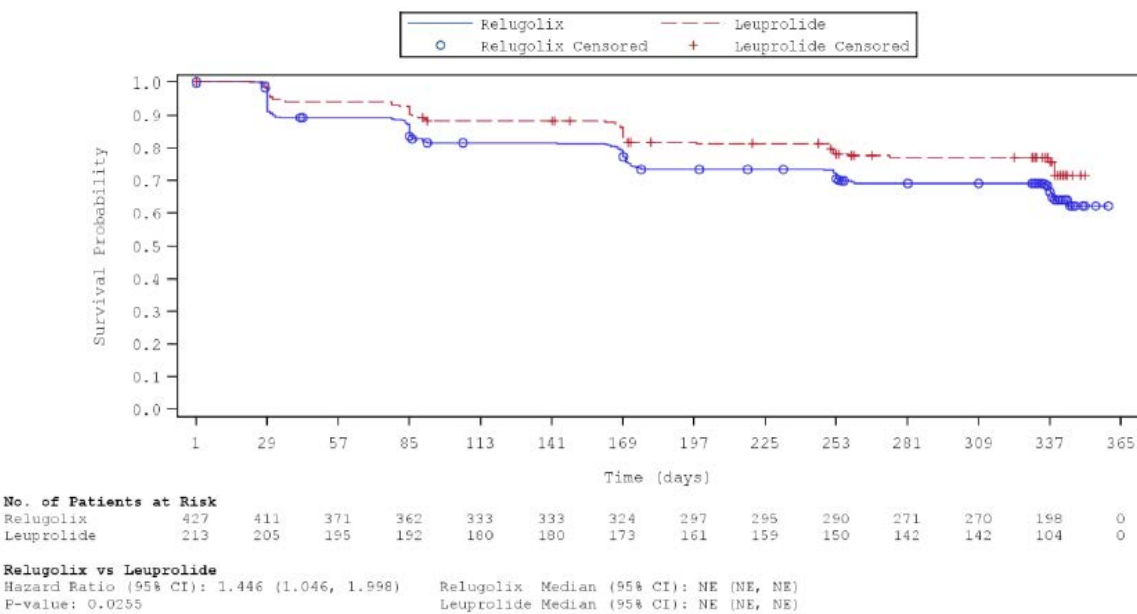


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

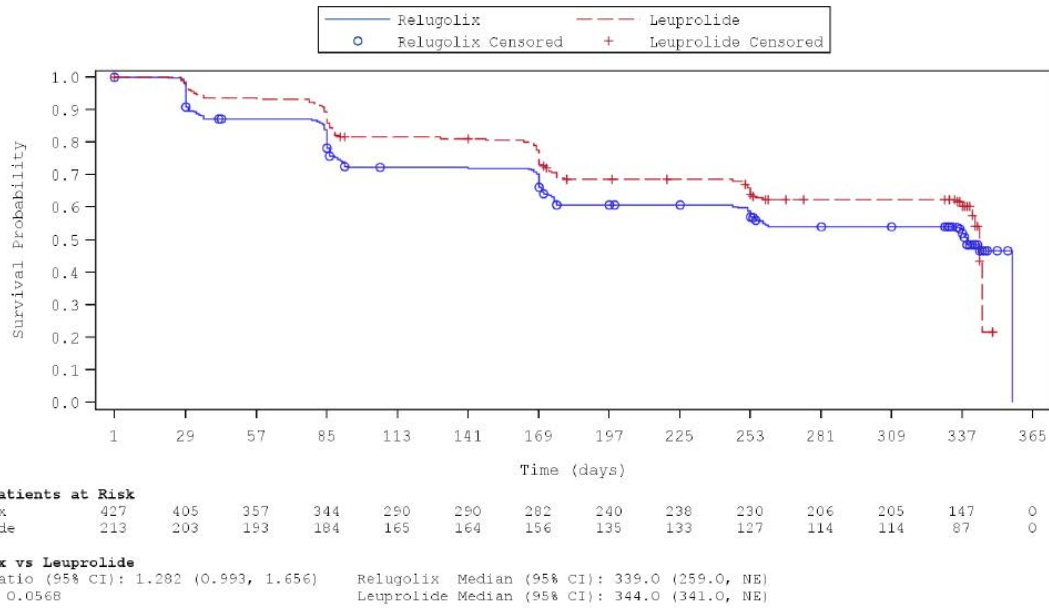


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Miktionsbeschwerden (EORTC QLQ-PR25), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

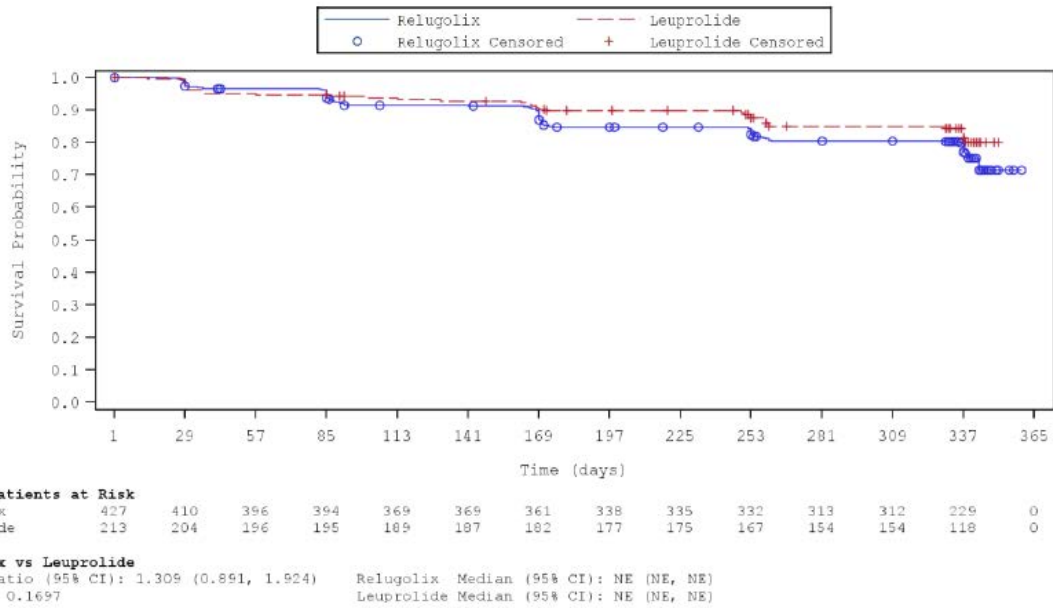


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Darmsymptomatik (EORTC QLQ-PR25), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

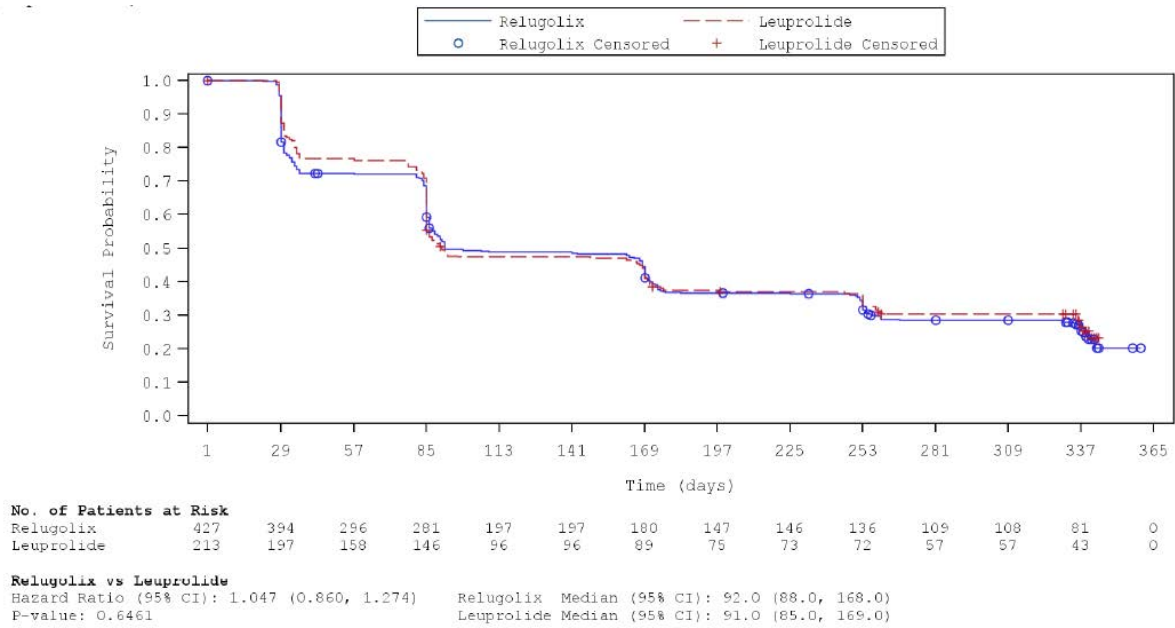


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt hormonbehandlungsbezogene Symptome (EORTC QLQ-PR25), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

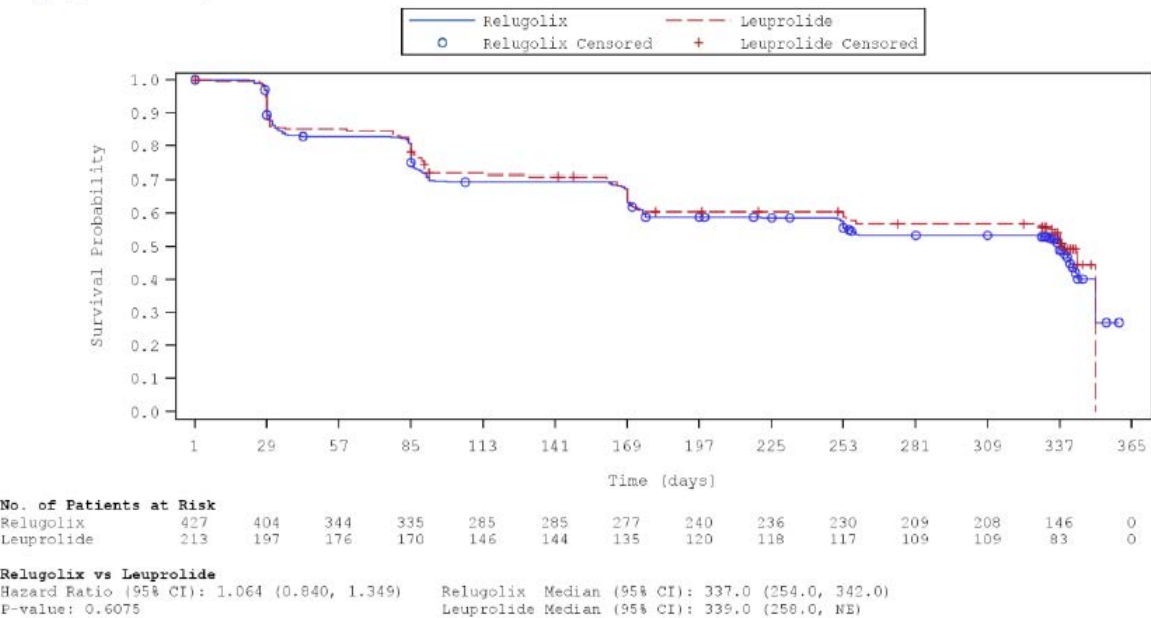


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

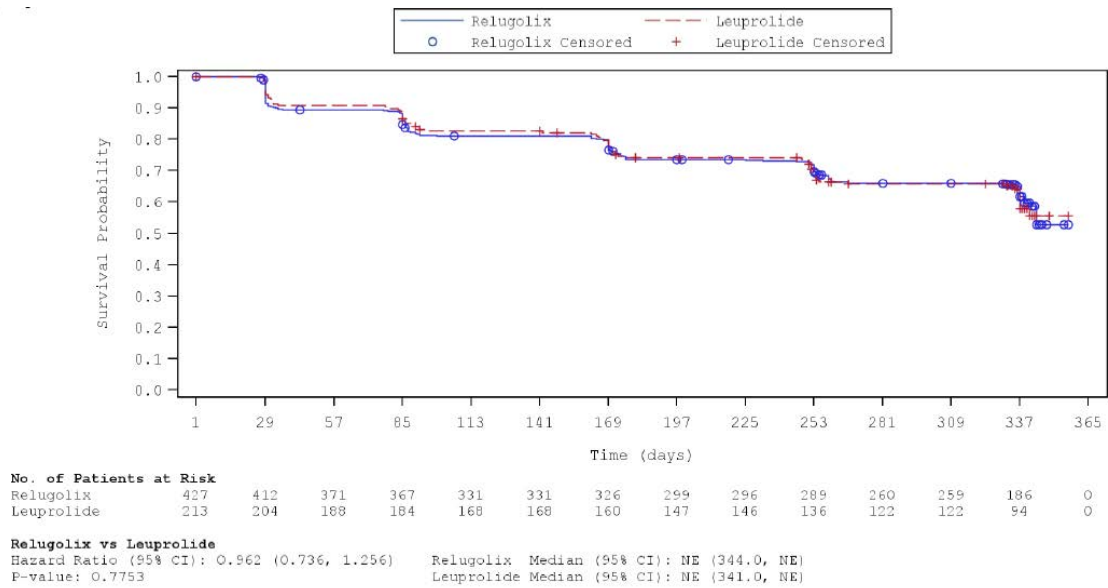


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

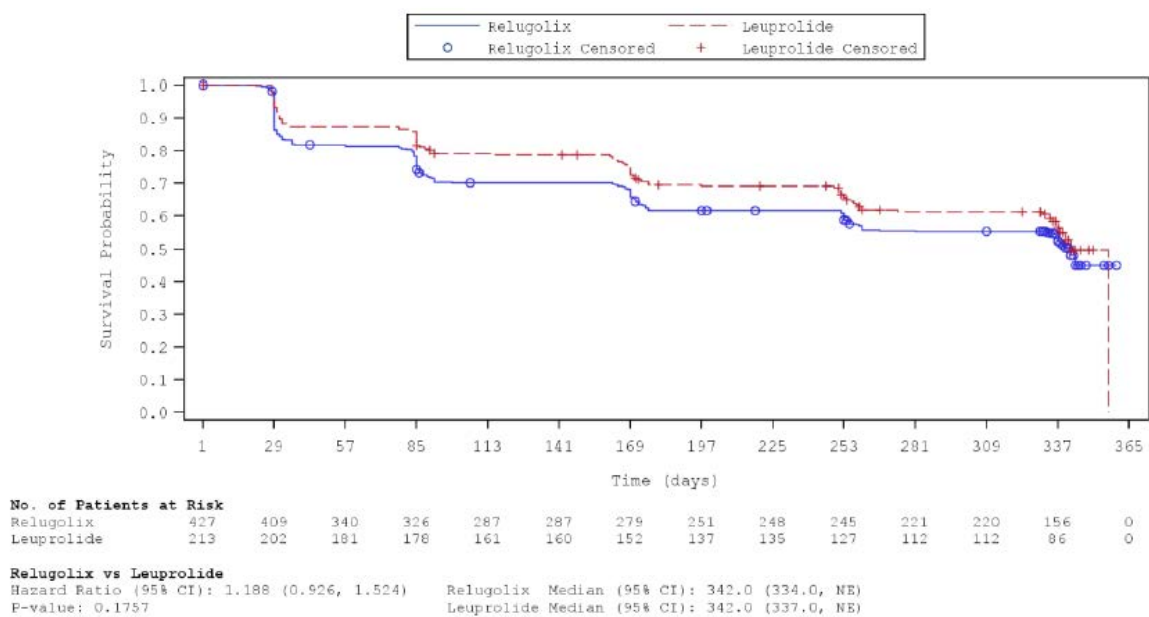


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

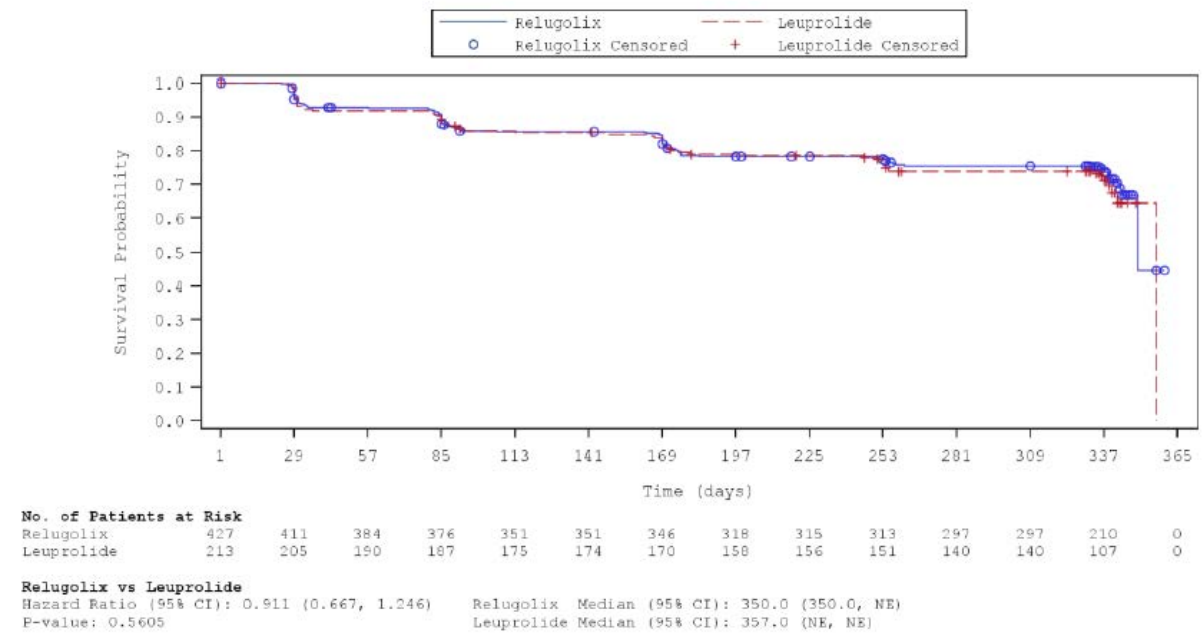


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

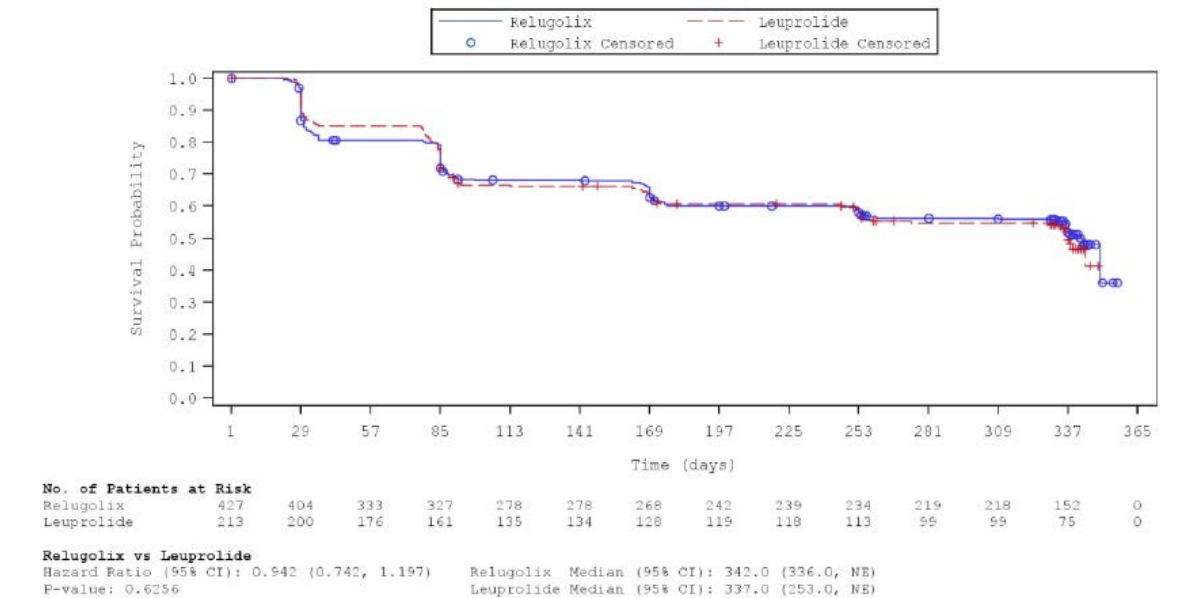


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

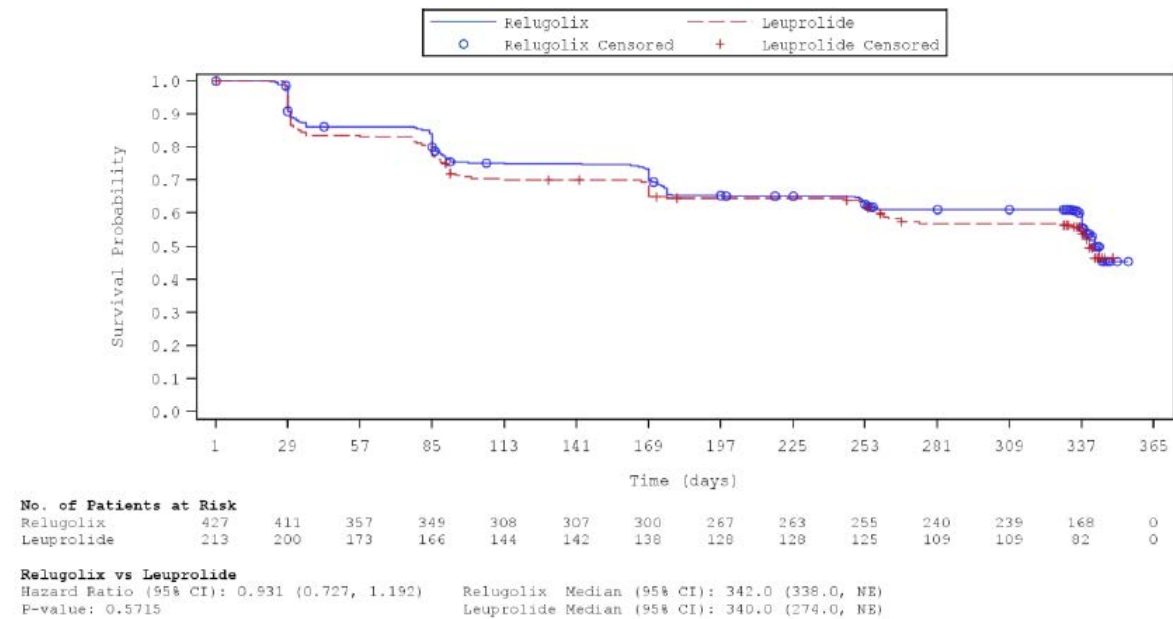


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

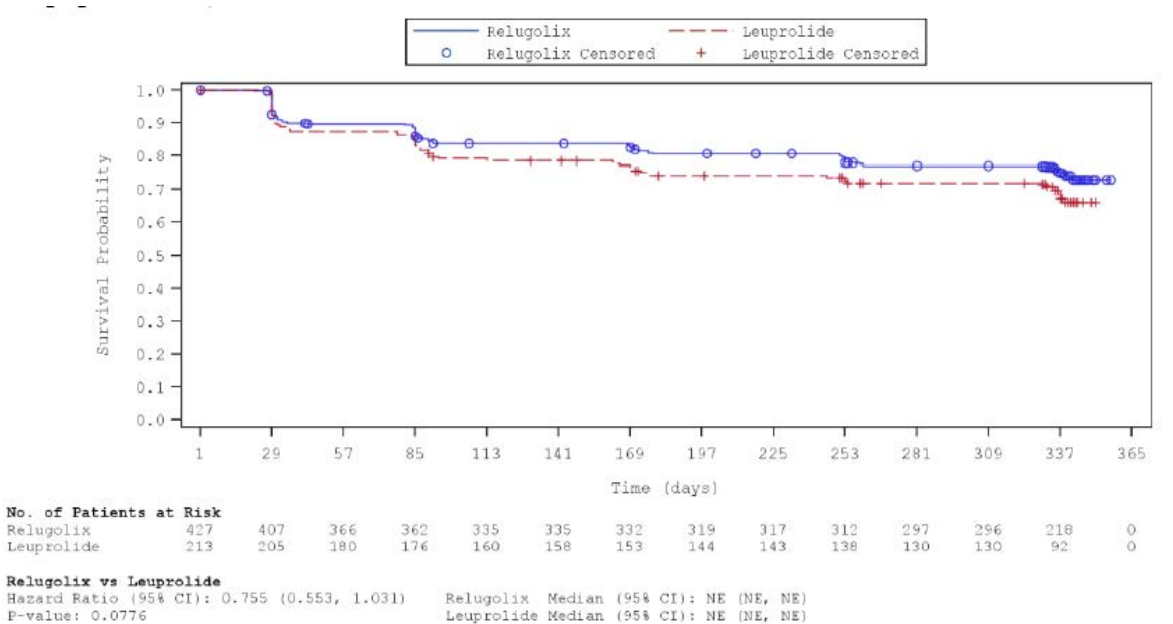


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-PR25), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt MACE (Fragestellung 2: Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt)

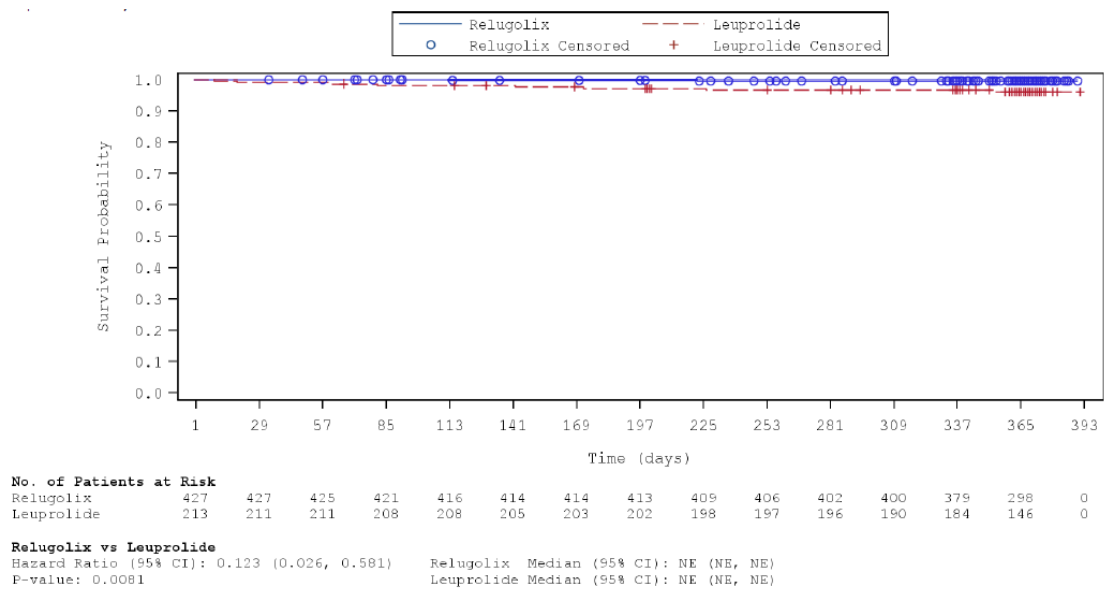


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt MACE (SUEs), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

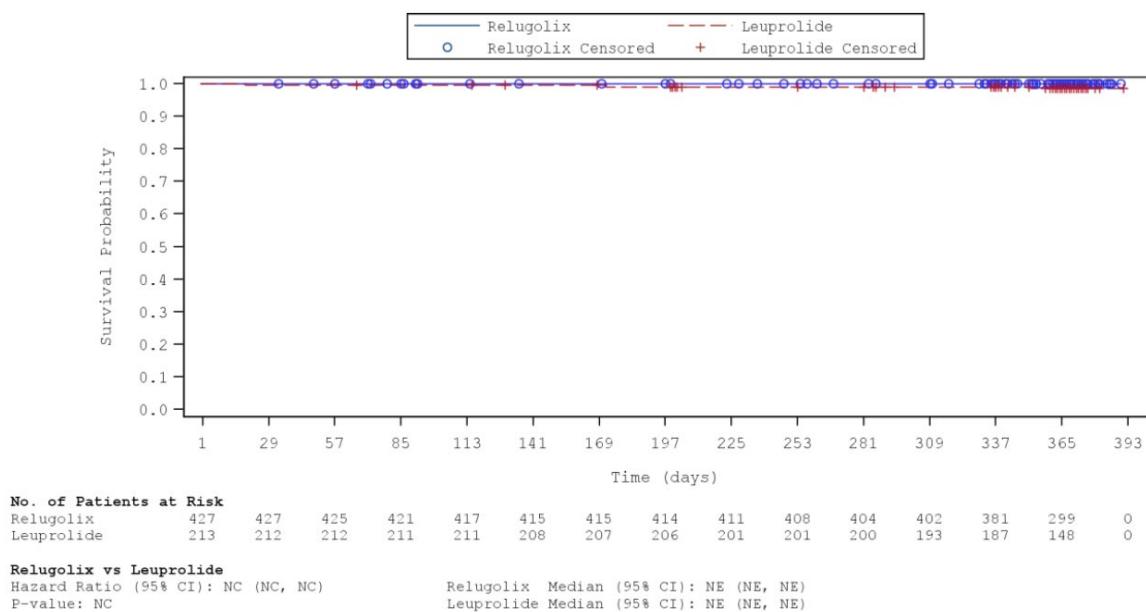


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für die Teilkomponente kardiovaskuläre Ereignisse, die zum Tod führen des Endpunkts MACE (SUEs) und MACE (schwere UEs), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

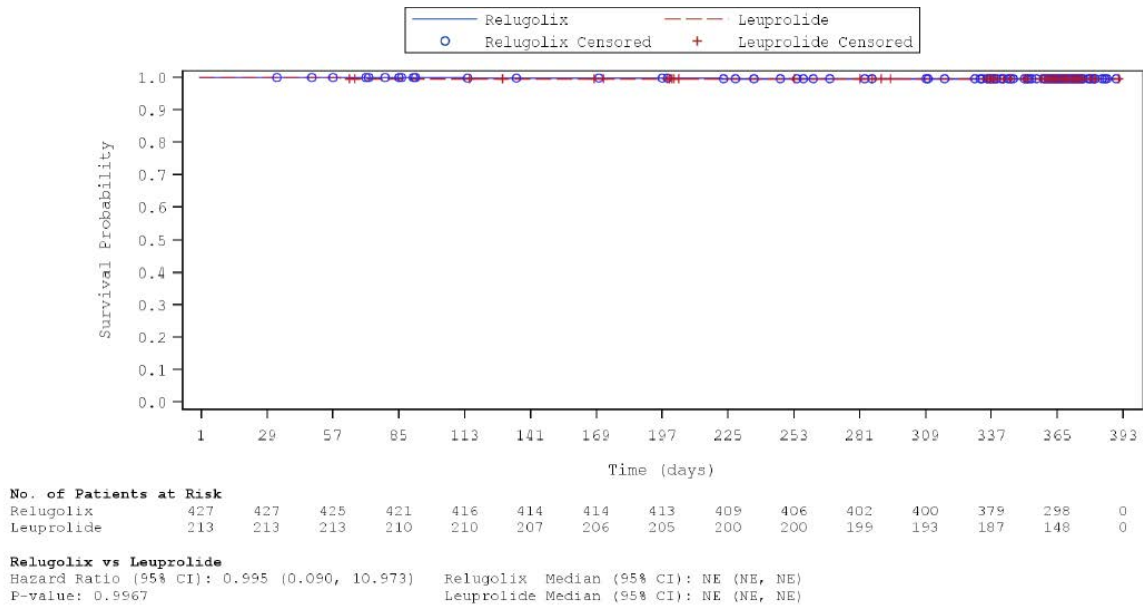


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für die Teilkomponente nichttödlicher Myokardinfarkt des Endpunkts MACE (SUEs), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

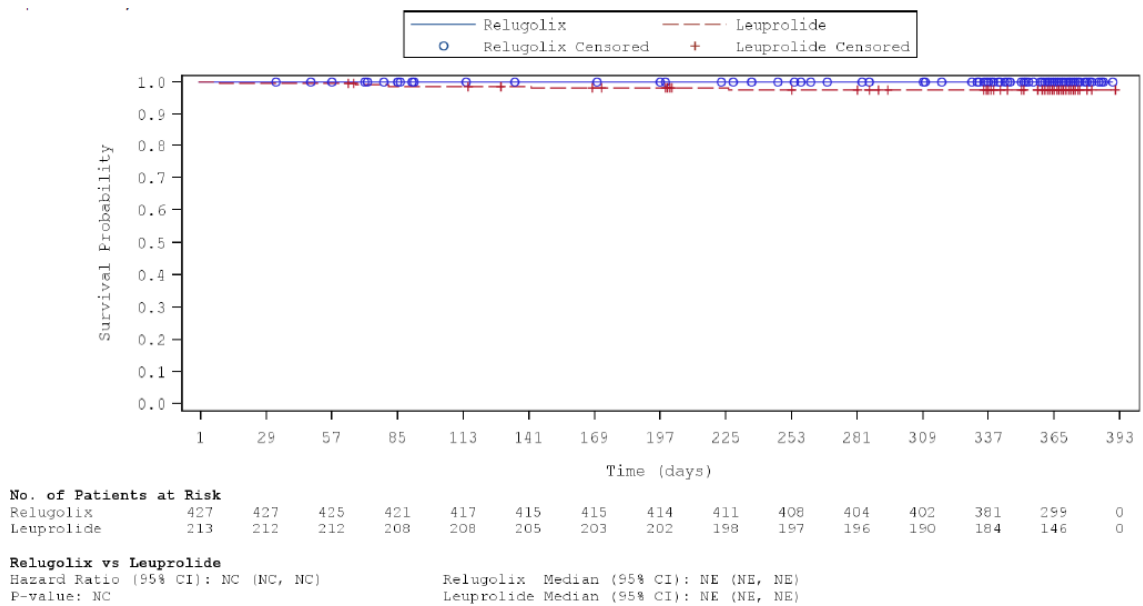


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für die Teilkomponente nicht tödlicher Blutungen des zentralen Nervensystems und zerebrovaskuläre Erkrankungen des Endpunkts MACE (SUEs), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

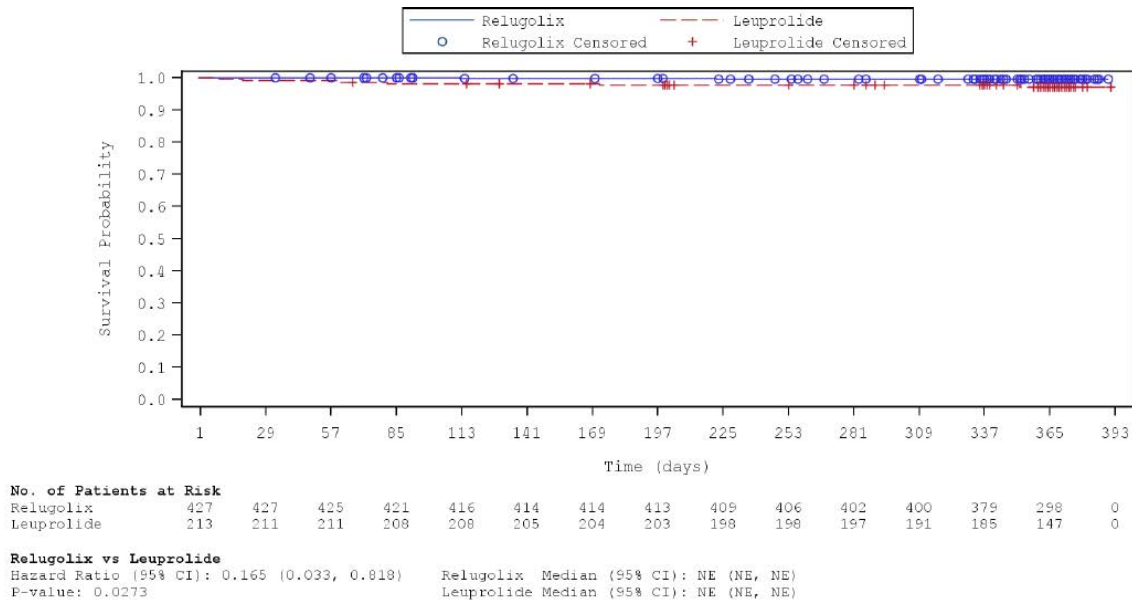


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt MACE (schwere UEs), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

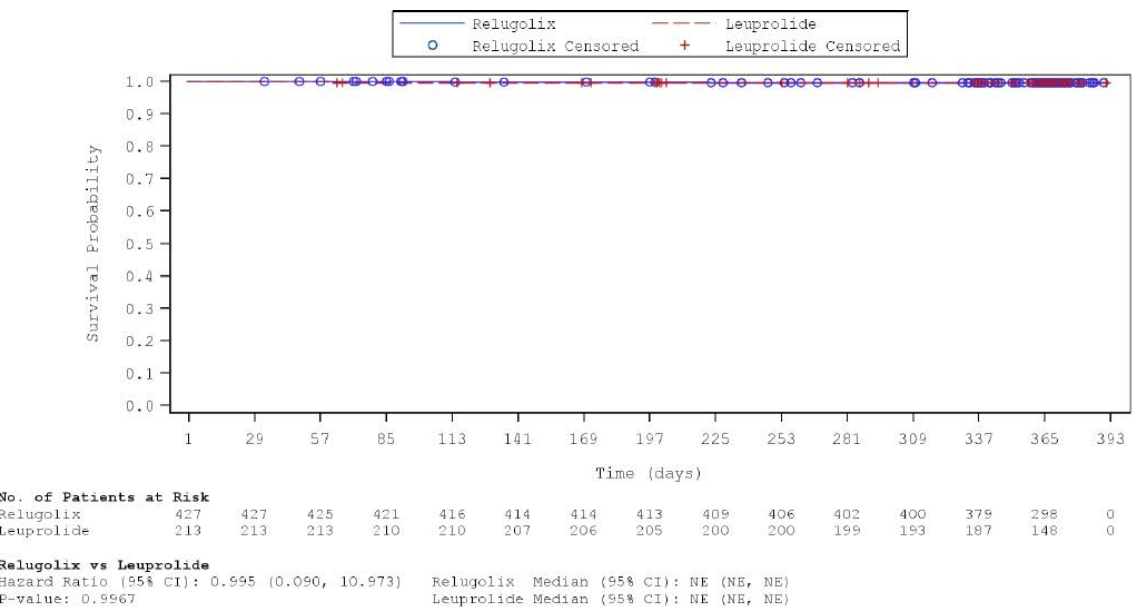


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für die Teilkomponente nichttödlicher Myokardinfarkt des Endpunkts MACE (schwere UEs), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)

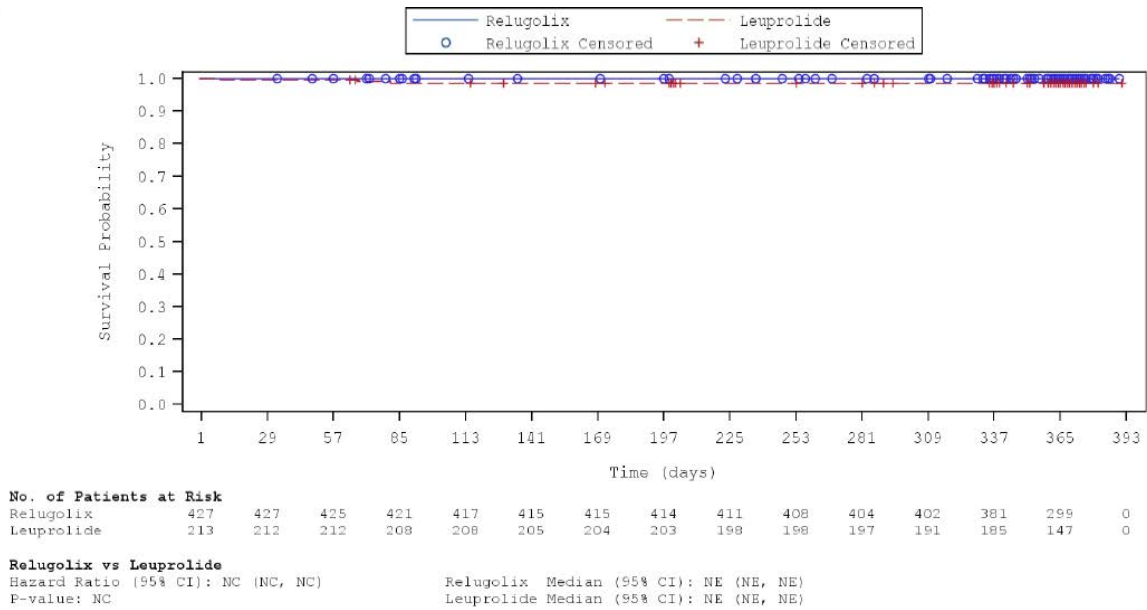


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für die Teilkomponente nichttödliche Blutungen des zentralen Nervensystems und zerebrovaskuläre Erkrankungen des Endpunkts MACE (schwere UEs), Studie HERO, relevante Teilpopulation (finale Analyse, Datenbankschluss: 23.09.2020)