

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

6. Februar 2023

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

Relugolix

veröffentlicht am 15. Januar 2023
Vorgangsnummer 2022-10-01-D-873
IQWiG Bericht Nr. 1496

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Relugolix (Orgovyx®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. PSA-Ansprechrage
 4. 3. 2. 2. Testosteronsuppression
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 3. 2. 5. Arzneimittelinteraktionen
 4. 3. 3. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Relugolix (Orgovyx®) ist ein weiteres Verfahren zur systemischen Therapie des Prostatakarzinoms und das zweite Verfahren zu Relugolix. Relugolix ist zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonsensitiven Prostatakarzinoms. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
für lokale Therapie geeignet	RPE ggf. mit LNE, oder Perkutane RT mit ADT oder Bicalutamid oder Perkutane RT mit HDR-Brachytherapie	nicht belegt	-	nicht belegt	-
für lokale Therapie nicht geeignet	die konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-
fortgeschritten, hormonsensitiv und PSA-Rezidiv oder klinisches Rezidiv nach primärer lokaler Therapie oder Bicalutamid	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> • Salvageprostatektomie, • perkutaner Salvagestrahlentherapie • perkutaner Salvagestrahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid 	nicht belegt	-	nicht belegt	-
mHSPC, für Kombinationstherapie geeignet	die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid, Abirateron, Docetaxel oder Enzalutamid	nicht belegt	-	nicht belegt	-
mHSPC, für Kombinationstherapie nicht geeignet	konventionelle Androgendeprivation	nicht belegt	-	nicht belegt	-

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie; mHSPC – metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom;

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Bildung von 5 Subgruppen ist angesichts der breiten Zulassung „fortgeschrittenes hormonsensitives Prostatakarzinom“ nachvollziehbar, führt aber zu einem komplexen Verfahren.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist HERO, eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich des GnRH-Agonisten Relugolix versus den GnRH-Antagonisten Leuprorelin.
- Beim primären Studienendpunkt „anhaltende Kastration“ war Relugolix dem Leuprorelin überlegen.
- Bedingt durch die unterschiedlichen Wirkmechanismen der beiden Präparate war Relugolix beim sekundären Endpunkt der frühen PSA-Ansprechrage überlegen.
- Bei den Endpunkten Gesamtüberlebenszeit und Lebensqualität zeigten sich keine Unterschiede.
- Im Relugolix-Arm wurde eine niedrigere Rate kardio- und cerebrovaskulärer Ereignisse beobachtet.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Relugolix jetzt den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Die orale Therapie mit Relugolix ist eine Bereicherung der Androgendeprivationstherapie.

2. Einleitung

Das Prostatakarzinom ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor des Mannes [1]. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2022 auf etwa 70.000 geschätzt. Das Prostatakarzinom macht etwa ein Viertel aller Krebserkrankungen bei Männern mit einem mittleren Erkrankungsalter von 72 Jahren aus. Die Inzidenz stieg seit 1980 kontinuierlich aufgrund der Einführung der PSA-gestützten Früherkennung und zuletzt vor allem wegen der demographischen Entwicklung an. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist seit etwa 10 Jahren konstant. Die Zahl der Todesfälle nach einer Prostatakrebsdiagnose hingegen steigt – trotz sinkender bzw. seit 2007 konstanter Sterberate – jährlich um durchschnittlich 2,3% an. Dafür ist neben steigenden Überlebensraten (relative 5-Jahres-Überlebensrate 2003: 85,9%, 2012: 93,3%) auch eine Zunahme von Personen im höheren Alter verantwortlich.

3. Stand des Wissens

Das Prostatakarzinom ist primär hormonempfindlich. Die Androgendeprivationstherapie (ADT) mit dem Effekt einer Kastration ist das zentrale Element der systemischen Therapie bei Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom [2]. Sie wird sowohl beim lokal begrenzten und beim lokal fortgeschrittenem, klinisch nicht-metastasierten als auch beim metastasierten Prostatakarzinom eingesetzt. Die ursprünglich durchgeführte Maßnahme einer bilateralen Orchiektomie wurde inzwischen vollständig durch medikamentöse Maßnahmen in Form von GnRH-Agonisten (Analoge), GnRH-Antagonisten (Blocker) oder Antiandrogenen ersetzt.

Nebenwirkungen der ADT sind häufig und können subjektiv belastend sein, siehe Tabelle 23 in [2]. LHRH-Analoga können initial zu einem Anstieg des Testosteron-Spiegels führen (Flare-Phänomen). Deshalb wird in den ersten Wochen der kombinierte Einsatz mit einem Antiandrogen empfohlen.

Aufgrund der verlängerten Lebenserwartung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom erhöht sich auch das Risiko für Langzeitnebenwirkungen. Besonders kritisch in dieser Patientengruppe vorwiegend älterer und alter Männer sind kardiale und vaskuläre Komplikationen. Die Inzidenz einer kardiovaskulären Erkrankung unter ADT ist in den großen Studien unterschiedlich und liegt im Mittel bei bis zu 10% [3-9]. Die Mehrzahl von Metaanalysen und Übersichten sieht ein geringeres Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei Einsatz von GnRH-Antagonisten als bei GnRH-Agonisten [10]. Empfohlen wird eine Risikominimierung durch Berücksichtigung bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren vor Therapieeinleitung.

Zugelassene GnRH-Antagonisten sind Abarelix und Degarelix. Abarelix wird initial an den Tagen 1, 15 und 29, dann vierwöchentlich intramuskulär appliziert. Degarelix wird subkutan initial in zwei konsekutiven Applikationen, dann monatlich angewandt.

Relugolix ist ein oraler GnRH-Rezeptorantagonist. Es ist bereits zugelassen und im Rahmen eines AM-NOG-Verfahrens in der Indikation „Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter“ bewertet worden. Für die Therapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom wird Relugolix täglich oral, unabhängig von den Mahlzeiten, eingenommen. Die Therapie erfolgt am ersten Tag in einer Dosierung von 360 mg, dann täglich in einer Dosierung von 120 mg. Daten zur Therapie mit Relugolix beim fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinom sind in [Tabelle 2](#) dargestellt.

Tabelle 2: Relugolix beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom

Erstautor / Jahr	Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PSA-Ansprechrates ²	Schwere kardiovaskuläre Ereignisse ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Shore, 2020 [11], Dossier	HERO	fortgeschritten	Leuprorelin	Relugolix	1074 (2:1)	22,7 vs 79,8 ⁶ p < 0,0001	5,9 vs 3,2 ⁶ 0,539 ⁷ p = 0,0405	n. e. vs n. e. ⁹ 0,363 n. s.
Dossier	HERO	fortgeschritten, für lokale Therapie nicht geeignet	Leuprorelin	Relugolix	640 (2:1)	14,6 vs 77,5 ⁶ p < 0,0001	5,2 vs 1,2 ⁶ 0,223 ⁷ p = 0,0054	n. e. vs n. e. ⁹ 0,692 n. s.

¹ N - Anzahl Pat.; ² PSA Ansprechrate: Reduktion des initialen PSA-Wertes um >50% in Woche 3 Tag1 und bestätigt in Woche 5 Tag 1; ³ Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events) – Rate an Ereignissen: Jegliches Ereignis, das zum Tod führt, Nichttödlicher Myokardinfarkt, Nichttödliche Blutungen des ZNS, zerebrovaskuläre Erkrankungen, u. a. Schlaganfälle; ⁴ HR – Hazard Ratio; ⁵ ÜL – Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁷n. s. – nicht signifikant; ⁸n. e. – Median nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Relugolix

4. 1. Studien

Basis der frühen Nutzenbewertung ist HERO, eine multizentrische, internationale, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Gesamtstudie umfasst 1074 Patienten. Der finale Datenschnitt erfolgte am 23. September 2020.

Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [11]. Die erste Publikation umfasste 930 Patienten.

Im Dossier wertet der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich Daten der Patienten aus, die der Subgruppe (b) (zweite Zeile in Tabelle 1) in der Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht: Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen.

4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie / Subgruppen

Der G-BA hat 5 Subgruppen gebildet, entsprechend den empfohlenen Einsatzgebieten der ADT bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Das ist theoretisch nachvollziehbar, macht das Verfahren aber sehr komplex. Insbesondere werden Subgruppen aufgeführt, in denen heute regelhaft die Kombination von ADT mit anderen systemischen Verfahren empfohlen wird, z. B. mit Abirateron, Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalweges, Zytostatika und/oder Olaparib. Sie sind formal in der Zulassung enthalten, wurden aber nicht in der Zulassungsstudie getestet.

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte von HERO. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts waren in der Gesamtstudienpopulation 29 Ereignisse bei den 1074 Patienten aufgetreten, 17 im Relugolix-, 12 im Leuprorelin-Arm. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. PSA - Ansprechrate

Als Surrogatparameter für ein rasches Ansprechen wurde die PSA-Ansprechrate nach 3 und 5 Wochen gewählt. Hier zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied zugunsten von Relugolix, sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Subpopulation von Patienten, die für eine lokale Therapie infrage kamen.

4. 3. 2. 2. Testosteronsuppression

Als Parameter für eine effektive Testosteronsuppression wird ein Absinken des Serumtestosteronspiegels auf <50 ng/dl gewertet. Dieser Wert und auch eine profunde Testosteronsuppression mit einem Serumtestosteronspiegel <20 ng/dl wurde signifikant häufiger unter Relugolix als unter Leuprorelin erreicht. Auch ein nachhaltiger Effekt wurde häufiger unter Relugolix erreicht.

Die Zeit bis zum Wiederanstieg der Testosteronkonzentration nach Absetzen der Therapie war unter Relugolix signifikant kürzer als unter Leuprorelin.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC - QLQ-PR25 erhoben. Dabei zeigten sich in den verschiedenen Funktionsskalen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Eine gute Übersicht über die Nebenwirkungen findet sich in der Primärpublikation, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Unerwünschte Ereignisse - Relugolix [11]

Event	Relugolix (N=622)		Leuprolide (N=308)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Any adverse event — no. (%)	578 (92.9)	112 (18.0)	288 (93.5)	63 (20.5)
Serious adverse event — no. (%)	76 (12.2)	61 (9.8)	47 (15.3)	35 (11.4)
Fatal adverse event — no. (%)	7 (1.1)	—	9 (2.9)	—
MACE — no. (%)†	18 (2.9)	8 (1.3)	19 (6.2)	4 (1.3)
Without a history of MACE — no./total no. (%)	15/538 (2.8)	—	11/263 (4.2)	—
With a history of MACE — no./total no. (%)	3/84 (3.6)	—	8/45 (17.8)	—
Adverse events that occurred in >10% of patients in either group — no. (%)				
Hot flash	338 (54.3)	4 (0.6)	159 (51.6)	0
Fatigue	134 (21.5)	2 (0.3)	57 (18.5)	0
Constipation	76 (12.2)	0	30 (9.7)	0
Diarrhea	76 (12.2)	0	21 (6.8)	0
Arthralgia	75 (12.1)	2 (0.3)	28 (9.1)	0
Hypertension	49 (7.9)	10 (1.6)	36 (11.7)	2 (0.6)

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse im Grad 3/4 war unter Relugolix etwas niedriger als unter Leuprorelin (18,0 vs 20,5%). Häufiger unter Relugolix trat Diarrhoe auf.

Im Dossier wird der Endpunkt MACE (Major Adverse Cardiovascular Event) besonders hervorgehoben. Er umfasst diese Einzelkomponenten: jegliches Ereignis, das zum Tod führt, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen. Die Rate kardiovaskulärer und cerebrovaskulärer Ereignisse lag im Dossier sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der relevanten Teilpopulation unter Relugolix signifikant niedriger als unter Leuprorelin, siehe Diskussion in Kapitel 6. Die Rate der als Grad 3/4 ausgewerteten Ereignisse war nicht signifikant unterschiedlich.

Die Rate von Therapieabbrüchen war unter Relugolix mit 3,5% höher als unter Leuprorelin mit 0,3%.

4. 3. 2. 5. **Arzneimittelinteraktionen**

Arzneimittelinteraktionen können sowohl mit oralen P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren als auch mit starken Cytochrom P450(Cyp)3A-Induktoren auftreten.

4. 3. 3. **Bericht des IQWiG**

Der Bericht ist ausführlich. Aufgrund der eigenen methodischen Vorgaben wird in keiner der vorgegebenen Subgruppen ein Zusatznutzen festgestellt. Aus methodischen Gründen wird auch der Endpunkt der schweren bzw. schwerwiegenden kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignisse nicht berücksichtigt.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Patienten erstellt.

5. **Klinische Bewertung des Nutzens**

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen

wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Relugolix anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [12].

ESMO-MCBS v1.1 für Relugolix: 4

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die antiandrogene Therapie spielt eine zentrale Rolle in der Therapie des fortgeschrittenen aber auch des lokal fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinoms. In Deutschland wird vor allem die medikamentöse, systemische Therapie mit Arzneimitteln aus diesen Substanzklassen eingesetzt:

- GnRH-Agonisten (Analoge)
- GnRH-Antagonisten (Blocker)
- Antiandrogene.

Relugolix gehört zur Gruppe der GnRH-Antagonisten. Im Unterschied zu den beiden anderen zugelassenen GnRH-Agonisten wird Relugolix oral appliziert.

Im Kontext dieser Nutzenbewertung sind vor allem diese Punkte zu diskutieren:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat 5 Subgruppen und mit großem Aufwand die verschiedenen Vergleichstherapien festgelegt. Das Spektrum reicht von der lokalen Therapie bis zu Formen der kombinierten Systemtherapie. Bezüglich der Wirksamkeit und auch der Nebenwirkungen ist ein Vergleich mit Leuprorelin angemessen. Er entspricht auch dem deutschen Versorgungskontext. Da es für Abarelix und Degarelix Hinweise auf eine geringere Rate an kardiovaskulären Ereignissen gibt, wäre auch ein Vergleich von Relugolix mit einer dieser Substanzen möglich gewesen [13]. Allerdings wurde dieser Vorteil nicht in einer randomisierten Studie belegt [6]. Ein Vorteil des oralen Relugolix sind die fehlenden Reaktionen an der Injektionsstelle (Erythem, Verhärtung, Schmerzen, Juckreiz, Schwellung und Überwärmung an der Injektionsstelle), die je nach Publikation in bis zu 3/4 der Patienten berichtet werden und damit die häufigste Nebenwirkung von Degarelix darstellen [14].

Zum Vergleich aller Kombinationstherapien liegen keine validen Vergleiche vor. Deshalb ist die Fokussierung auf die Indikation des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms sinnvoll, in der GnRH-Agonisten bzw. GnRH-Antagonisten als Monotherapie eingesetzt werden.

Wirksamkeit

Klinische Endpunkte waren nicht der primäre Studienendpunkt von HERO. Bei der Mortalität zeigte sich in der finalen Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen Relugolix und Leuprorelin. Weitere Endpunkte wie biochemisches Rezidiv oder bildgebendes Rezidiv wurden in HERO nicht erfasst.

Die in HERO verwendeten Parameter der Testosteronsuppression und der kurzfristigen PSA-Ansprechrate unterstreichen die Legitimation zur Durchführung der Zulassungsstudie, sind aber kein Ersatz für klinische Parameter der Wirksamkeit.

Ein praktisch relevantes Argument für klinische Endpunkte ist die unterschiedliche Applikationsform von Relugolix und Leuprorelin [15]. Leuprorelin wird dreimonatlich appliziert, die Compliance wird durch den erforderlichen Arztbesuch gefördert. Relugolix wird oral appliziert, hier ist das Risiko der Non-Compliance deutlich höher. Auch das Risiko von Wirkverlust durch gleichzeitige Einnahme anderer Arzneimittel mit Interaktionspotenzial ist bei der oralen Applikation nicht zu vernachlässigen.

Kardiale und vaskuläre Toxizität

Das Thema der kardiovaskulären und der cerebrovasculären Toxizität ist hochrelevant. Dies unterstreicht auch die Vielzahl der Metaanalysen und Reviews zum Thema. Tatsächlich sind kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste krebsunabhängige Todesursache bei Prostatakarzinom-Patienten. Eine Androegnentzugstherapie erhöht das kardiovaskuläre Risiko.

In der HERO-Studie hatten ca. 14% der Patienten in beiden Behandlungsarmen bereits vor Studieneinschluss ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis (MACE: Major cardiovascular event; Suchkriterien: Myokardinfarkt, Blutung im Bereich des zentralen Nervensystems oder zerebrovasculäre Erkrankung). Mehr als 90% der Patienten in beiden Behandlungsarmen wiesen mindestens einen kardialen Risikofaktor auf.

Eine Sicherheitsanalyse erfasste die MACE (nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall und Tod jeglicher Genese) nach 48 Wochen Behandlung. Dabei lag die Inzidenz in der Relugolix-Gruppe mit 2,9 % unter der der Leuprorelin-Gruppe mit 6,2 %. Besonders deutlich wurde der Unterschied bei den Patienten mit einer MACE in der Vorgeschichte. Hier erlitten 3,6% der Patienten in der Relugolix-Gruppe und 17,8 % Leuprorelin-Gruppe ein erneutes Ereignis. Die Aussagekraft dieser Analyse ist aufgrund statistischer Mängel eingeschränkt. Auch die Art der Analyse war nicht im Protokoll präspezifiziert.

Die signifikante Senkung der Toxizität durch Relugolix wäre vor allem in der Zielgruppe der älteren und alten Patienten klinisch relevant. Das spiegelt sich auch in der Bewertung nach der ESMO MCBS wider.

Relugolix ist eine Bereicherung der Androgendeprivationstherapie. GnRH-Antagonisten wie Relugolix könnten bei Patienten mit kardiovaskulären und mit cerebrovasculären Risikofaktoren eine sinnvolle Alternative zu GnRH-Agonisten sein.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Oktober 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2021-10.pdf
3. Abufaraj M, Iwata T, Kimura S, et al. Differential impact of gonadotropin-releasing hormone antagonist versus agonist on clinical safety and oncologic outcomes on patients with metastatic prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Urol 79:44–53, 2020. DOI: [10.1016/j.eururo.2020.06.002](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.06.002)
4. Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. Eur Urol 68:386–396, 2015. DOI: [10.1016/j.eururo.2014.11.039](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.039)
5. Cirne F, Aghel N, Petropoulos JA et al. The cardiovascular effects of GNRH antagonists in men with prostate cancer. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 8:253-262, 2022. DOI: [10.1093/ehjcvp/pvab005](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab005)
6. Lopes RD, Higano CS, Slovin SF et al., PRONOUNCE Study Investigators: Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprolide in Patients With Prostate Cancer: The Primary Results of the PRONOUNCE Randomized Trial. Circulation 144:1295-1307, 2021. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056810](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056810)
7. Margel D, Peer A, Ber Y et al.: Cardiovascular Morbidity in a Randomized Trial Comparing GnRH Agonist and GnRH Antagonist among Patients with Advanced Prostate Cancer and Preexisting Cardiovascular Disease. J Urol 202:1199-1208, 2019. DOI: [10.1097/JU.0000000000000384](https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000384)

8. Meijers WC, Jahangir E (2019): Androgen Deprivation Therapy and Cardiovascular Disease. American College of Cardiology. [Zugriff: 22.02.2022]. URL: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/07/25/08/34/androgendeprivation-therapy-and-cvd>.
9. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW et al.: Impact of Hormonal Therapies for Treatment of Hormone-Dependent Cancers (Breast and Prostate) on the Cardiovascular System: Effects and Modifications: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circ Genom Precis Med 14:e000082. 2021. DOI: [10.1161/HCG.0000000000000082](https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000082)
10. von Amsberg G, Thiele H, Merseburger A: Cardiovascular side effects in patients undergoing androgen deprivation therapy: superiority of gonadotropin-releasing hormone antagonists? An update. Urologe A 60:1450-1457, 2021. DOI: [10.1007/s00120-021-01583-9](https://doi.org/10.1007/s00120-021-01583-9)
11. Shore ND, Saad F, Cookson MS et al.: Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. N Engl J Med 382:2187-2198, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2004325](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004325)
12. https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-score-cards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=&mcbs_score_cards_form%5Btested-agent%5D=Relugolix
13. Mothlag RS, Abufaraj M, Mori K et al.: The Efficacy and Safety of Relugolix Compared with Degarelix in Advanced Prostate Cancer Patients: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. Eur Urol Oncol 5:138-145, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.07.002>
14. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND et al.: The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU Int 1531-1538, 2008. DOI: [10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x)
15. Powell K, Burns MC, Prasad V: Relugolix: Five Reasons Why the US Food and Drug Administration Should Have Exercised Restraint. Eur Urol 83:101-102, 2023. DOI: [10.1016/j.eururo.2022.08.029](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.08.029)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Carsten Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena), Prof. Dr. Peter Hammerer (Städt. Klinikum Braunschweig, Klinik für Urologie und Uroonkologie, Braunschweig) und Prof. Dr. Gunhild von Amsberg (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.