

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ORGOVYX (RELUGOLIX)

Tratamento de doentes adultos com cancro da próstata avançado sensível a hormonas

Avaliação da comparticipação de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

16/02/2024

DATA DA DECISÃO DE ARQUIVAMENTO (A PEDIDO DO TITULAR DE AIM): 08/02/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Relugolix

Nome do medicamento: Orgovyx®

Apresentação:

Orgovyx – 30 Unidades, comprimido revestido por película, 120 mg, registo n.º 5840566

Titular da AIM: Accord Healthcare, S.L.U.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA AVALIADA: Tratamento de doentes adultos com cancro da próstata avançado sensível a hormonas.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Orgovyx® (relugolix) foi sujeito a avaliação de comparticipação para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos com cancro da próstata avançado sensível a hormonas.

A Comissão considera que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado face ao comparador inibidor LHRH. Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do regime, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art.º 14.º, n.º 3, alínea b) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Foi solicitada uma redução de preço face ao inicialmente apresentado em sede de avaliação económica. Não tendo o Titular de AIM aceite o preço máximo admissível resultante da avaliação económica, pelo que se procedeu ao arquivamento do pedido de comparticipação, por solicitação do mesmo.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O Cancro da Próstata (CaP) é a segunda neoplasia maligna mais frequente no sexo masculino, representando mais de 1,2 milhões de novos casos (7,1% de todos os cancros no homem) e mais de 355 mil mortes (3,6% de todas as mortes por cancro em homens) em 2018.

A incidência e a mortalidade por CaP variam de acordo com as regiões e com as populações, sendo que a maior taxa de incidência ajustada à idade é observada na Oceânia, seguida da América do Norte e da Europa. Contudo, a taxa de mortalidade é maior na América Central e África Subsariana. Em Portugal, anualmente, são diagnosticados com CaP mais de 6.000 homens, o que representava cerca de 23,7% dos tumores malignos no sexo masculino (cerca de 120,3 casos por 100.000 homens).

Existem variações temporais na incidência e mortalidade por CaP e que, em parte, estão em íntima relação com a pesquisa do antigénio específico da próstata (PSA) para deteção precoce da doença, principalmente adotada nos países ocidentais. Previamente à utilização do PSA, a idade mediana ao diagnóstico era de 70 anos, e desceu até aos 67 na última década, com 63% dos diagnósticos realizados após os 65 anos de idade. Os doentes com história familiar de CaP ou mutações na linhagem germinativa de genes responsáveis por risco incrementado, tendem a ser diagnosticados em idades mais precoces.

Desde a introdução do teste do PSA, 81% dos homens com novos diagnósticos de CaP apresentam doença localizada e a doença metastizada ao diagnóstico diminuiu em 75%.

Os indivíduos com história familiar e/ou provenientes de certos contextos raciais/étnicos apresentam uma incidência aumentada de CaP, sugerindo uma predisposição genética. Os casos considerados hereditários representam uma pequena percentagem (aproximadamente 9%) dos casos.

O risco relativo de desenvolver CaP aumenta com o número de casos diagnosticados em familiares, sendo que no caso de ter um familiar de 1º grau com CaP, o risco relativo (RR) é de 1,8, aumenta se tiver pai e irmão com CaP (RR:5,51) ou dois irmãos (RR:7,71) com o diagnóstico de CaP.

Os homens com ascendência africana apresentam uma incidência de CaP 1,6 vezes superior ao de outras populações, o que poderá ser justificado por suscetibilidade herdada e/ou fatores ambientais e sociais.

A inflamação é causa de cerca de 16% de todos os tumores, mundialmente. Até à data existem diversos estudos sobre o efeito de vários agentes infecciosos no CaP, nomeadamente *Chlamydia trachomatis*, Papiloma vírus Humano (HPV)-12, HPV-18 e HPV-33, sem que se tenha conseguido provar uma relação causal entre agentes infecciosos e CaP.

Os androgénios influenciam o desenvolvimento, maturação e manutenção do tecido prostático, afetando a proliferação e a diferenciação do epitélio luminal. A falta de testosterona pode ser protetora do desenvolvimento de CaP, dada a atrofia prostática observada nos homens submetidos a castração cirúrgica. No entanto, as evidências apontam que a suplementação de testosterona em homens hipogonádicos não aumenta o risco de CaP e parece existir um ponto de saturação da exposição à testosterona, a partir da qual o aumento não representa maior risco de desenvolvimento de CaP.

A obesidade tem sido sugerida como um fator de risco para o cancro da próstata, mas a evidência atual não conseguiu demonstrar uma ligação clara entre obesidade e a incidência global de CaP. Estudos epidemiológicos têm demonstrado uma ligação entre obesidade, síndrome metabólica e os elevados níveis de insulina circulante com o desenvolvimento de vários cancros. O consumo elevado de álcool, mas também a abstinência de álcool, foram associadas com risco mais elevado de CaP e de mortalidade por CaP.

Os doentes com carcinoma da próstata avançado hormonosensível fazem inibidores LH-RH isoladamente ou com terapêutica sistémica associada.

Número de doentes estimados:

- prevalência de CaP em Portugal: cerca de 25000 doentes
- CaP hormonosensível: 50%
- 50% dos doentes com CaP hormonosensível apresentam doença avançada
- 80% dos doentes que iniciam no primeiro ano continuam a terapêutica no segundo ano

- estimativa primeiro ano: 6250 doentes; estimativa segundo ano: 11250*

*salienta-se que estas estimativas não têm em consideração a disponibilidade no mercado de outros fármacos da mesma classe e possíveis preferências institucionais/clínicas por outros agentes, reconhecendo que a mesma poderá ser uma sobreestimação.

Nota: De referir que o número de doentes estimado é apenas indicativo para efeitos do estudo de avaliação económica. Este valor não é vinculativo para etapas posteriores do processo.

Horizonte temporal da doença:

O horizonte temporal corresponde à expectativa média de vida dos doentes com cancro da próstata avançado hormonosensível. Os dados mais recentemente publicados apontam para uma taxa de SG aos 5 anos de cerca de 30%, correspondendo a uma mediana de SG de 3-4 anos.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O relugolix é um antagonista não-peptídico do recetor da hormona libertadora das gonadotropinas (GnRH), que se liga competitivamente aos recetores de GnRH na hipófise anterior. O fármaco impede assim que a forma de GnRH nativa se ligue ao recetor, impedindo, conseqüentemente, a sinalização da secreção da hormona luteinizante (LH) e da hormona folículo estimulante (FSH). Desta forma, a produção de testosterona nos testículos é reduzida. Em doentes com carcinoma da próstata hormonosensível, é recomendada a terapêutica de privação androgénica, uma vez se encontra bem estabelecido o efeito da testosterona na potenciação do crescimento das células tumorais prostáticas.

Em Portugal, o tratamento do CaP avançado hormonosensível é realizado de acordo com as recomendações da *European Society of Medical Oncology*.

No que respeita ao tratamento do carcinoma da próstata avançado (i.e., doença localmente avançada não elegível para tratamento local/locorregional com intuito curativo ou doença metastática), hormonosensível, as recomendações atuais para abordagem farmacológica incluem a terapêutica de privação androgénica, mais comumente com agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH). Adicionalmente, em doentes *non-frail*, deve ser considerada a associação de outros

fármacos, nomeadamente abiraterona/prednisolona, apalutamida, enzalutamida, docetaxel e darolutamida. Em doentes com metástases ósseas, deve também ser realizado tratamento sistémico com agente protetor do osso (e.g. bisfosfonatos ou denosumab).

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Tabela 1. População e comparadores selecionados

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	Doentes adultos com cancro da próstata avançado sensível a hormonas.	Relugolix	Inibidor LHRH	Habitualmente utilizados na prática clínica

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidas encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3. Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Classificação
Sobrevivência global	9	Crítica
Qualidade de vida por escala validada	9	Crítica
Sobrevivência livre de progressão bioquímica	6	Importante
Sobrevivência livre de progressão imagiológica	6	Importante
Tempo até progressão sintomática	6	Importante
Taxa de castração (i.e. testosterona sérica <50 ng/dL)	5	Importante
Mortalidade atribuída a eventos adversos	9	Crítica
Eventos adversos graves	7	Crítica
Descontinuação da terapêutica por eventos adversos	7	Crítica
Eventos adversos no global	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu para avaliação: ensaio clínico HERO (NCT03085095)³; Revisão sistemática da literatura⁴ (RSL) e Meta-análise em rede⁵ (NMA).

Foram analisados os estudos: estudo HERO (NCT03085095), multicêntrico, de fase 3, randomizado, aberto, de grupos paralelos, de não inferioridade, para avaliar a segurança e a eficácia de relugolix vs. leuprorrelina, em homens com cancro da próstata avançado; Revisão sistemática da literatura (RSL) e Meta-análise em rede (NMA), devido à ausência de ensaios clínicos de comparação direta dos antagonistas da LHRH, para comparar indiretamente a eficácia aos 12 meses e a segurança no cancro da próstata avançado, avaliadas em ensaios clínicos aleatorizados, entre relugolix (120 mg) e degarrelix (todas as doses) através de uma rede de comparações com agonistas LHRH.

Estes estudos foram considerados relevantes para a avaliação.

Estudo HERO (NCT03085095)³

Desenho de estudo

O estudo HERO, foi um estudo multicêntrico, de fase 3, randomizado, aberto, de grupos paralelos, para avaliar a segurança e a eficácia de relugolix vs. leuprorrelina, em homens com cancro da próstata avançado. O estudo decorreu em 155 centros de todo o mundo, e incluiu 915 doentes na coorte 1.

Os doentes foram aleatorizados numa razão 2:1 para receberem relugolix na dose de 360mg (3x120mg, dose de carga) no dia 1, seguido de 120mg, uma vez por dia por via oral vs. leuprorrelina (na dose de 22,5mg) por via subcutânea a cada três meses, durante 48 semanas.

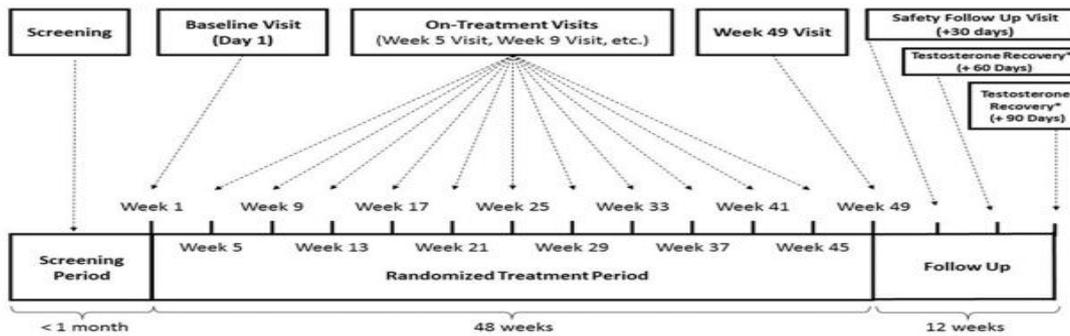


Figura 1. Desenho do estudo HERO

Fonte: Extraído de referência 3

Critérios de inclusão e exclusão

Os principais critérios de inclusão foram: Homens ≥ 18 anos de idade com adenocarcinoma da próstata confirmado histológica ou citologicamente; Requerendo pelo menos um ano de TPA com um das seguintes apresentações clínicas da doença: Evidência de recidiva bioquímica (PSA) ou clínica após intervenção primária local com intenção curativa; Doença metastática sensível a andrógenos recém-diagnosticada; Doença localizada avançada com pouca probabilidade de cura por intervenção primária local com intenção curativa; Testosterona sérica ≥ 150 ng/dL no momento do *screening*; PSA sérico $> 2,0$ ng/mL (ou $> 0,2$ ng/mL após prostatectomia radical); ECOG PS 0/1.

Os principais critérios de exclusão foram: Doentes com probabilidade de necessitar de quimioterapia ou cirurgia para tratamento sintomático da doença nos 2 meses após o início de TPA; Análogo de GnRH recebido anteriormente ou outra forma de TPA por > 18 meses de duração total; Se a TPA foi recebida por ≤ 18 meses de duração total, então os doentes devem ter completado o tratamento > 3 meses antes da linha de base, ou pelo menos durante o intervalo de dosagem da formulação de depósito recebida; Quimioterapia prévia para cancro da próstata; Metástases cerebrais; Castração cirúrgica; Condições de risco cardiovascular significativo no período de 6 meses antes do *screening*: Enfarte do miocárdio; Eventos tromboembólicos (acidente vascular cerebral, embolismo pulmonar, trombose venosa profunda); IC classe NYHA III ou IV; Arritmias; Hipertensão não controlada.

Aleatorização

Os doentes foram aleatorizados na proporção de 2:1 para receberem relugolix (n=624) ou leuprorrelina (n=310), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), que atribuía um número

de randomização e os números das embalagens de medicação a cada um dos doentes, após confirmação de que todos os critérios de inclusão se encontravam cumpridos e que não se verificava nenhum dos critérios de exclusão. O estudo teve um desenho aberto. A aleatorização foi estratificada por região geográfica (Europa, América e Ásia/resto mundo); idade ≤ 75 anos vs. >75 anos e, presença de doença metastática (sim vs. não).

Procedimentos

O estudo foi randomizado e aberto, pelo que não existiu lugar a ocultação. O plano estatístico permaneceu ocultado até à finalização do plano de análise estatística. Os parâmetros analíticos, nomeadamente da testosterona sérica, PSA e FSH, foram avaliados em laboratório central, e o acesso aos resultados foi limitado.

A duração do tratamento foi de 48 semanas em ambos os braços, sendo que a última toma de leuprorrelina ocorreu na semana 37.

Os doentes eram avaliados na semana 1, 2, 3, 5 e partir daí, a cada 4 semanas até à semana 49. Após conclusão do tratamento, os doentes foram seguidos mensalmente até ao máximo de 3 meses.

Aproximadamente 100 doentes no grupo relugolix e 50 doentes no grupo leuprorrelina, que completaram as 48 semanas de tratamento e que não planeavam iniciar TPA alternativa nas 12 semanas seguintes, foram seguidos para recuperação de testosterona por 90 dias.

Tabela 4. Procedimentos do estudo HERO

Period	Screening Visit	Treatment Period Visits														Follow-Up ^{ac}		
		Baseline Day 1	Day 4	Wk 2 ^a	Wk 3	Wk 5	Wk 9	Wk 13	Wk 17 and 21	Wk 25	Wk 29 and 33	Wk 37	Wk 41 and 45	Wk 49 ^e	Un-scheduled	Safety ^b	Testosterone Recovery	
Visit Name	Screening															30-Day	60-Day	90-Day
Study Day	-28 to -1	1	4	8	15	29	57	85	113 and 141	169	197 and 225	253	281 and 309	337		EOT + 30 days	EOT + 60 days	EOT + 90 days
Visit Window	Not applicable	±2 days				± 7 days										± 7 days		
Informed Consent ^f	X																	
Inclusion/Exclusion Criteria	X	X																
Study Drug Dispensation: Relugolix		X				X	X	X	X	X	X	X	X		X ^e			
Study Drug Administration: Relugolix Once Daily		X	Patients will receive a single loading dose of oral relugolix 360 mg on Day 1 in the clinic. Starting on Day 2, patients will take oral relugolix 120 mg once daily												X ^e			
Study Drug Administration: Leuprolide 3-M Depot		X							X		X				X ^e			
Phone call prior to visit and study drug accountability ^d						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ^e			
Demographics	X																	
Medical History (including detailed prostate cancer history)	X	X																
Vital Signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ^e	X	X	X
Weight, BMI	X	X							X						X ^e	X		
Height	X														X ^e			
12-lead ECG ^g	X	X				X		X		X				X	X ^e	X		

ECOG Performance Assessment	X	X								X					X	X ^e	X		
Complete Physical Exam and Visual Acuity ^b	X									X					X	X ^e			
Symptom Based Physical Exam		X				X	X	X	X		X	X	X		X ^e	X	X	X	
Abdominopelvic CT or MRI and Bone Scan ⁱ	X														X ^e				
EuroQol EQ-5D-5L Health Questionnaire		X				X		X		X				X	X ^e	X	X	X	
EORTC-QLQ-PR25 and EORTC-QLQ-C30 Quality of Life Questionnaires		X				X		X		X				X	X ^e	X	X	X	
Adverse Events ^j	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ^e	X			
Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ^e	X	X	X	
Hematology	X	X						X		X				X	X ^e	X			
Chemistry	X	X				X		X		X				X	X ^e	X			
Lipid & HbA1c ^k	X									X				X	X ^e	X			
PSA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ^e	X	X	X	
Serum Testosterone	X	X	X	X	X	X ^l	X ^e	X	X	X									
LH/FSH		X	X			X				X				X	X ^e	X	X	X	
SHBG/DHT		X				X				X				X	X ^e			X	
Blood Sample for Relugolix PK ^{m,n}		X ^{m,n}	X ⁿ	X ⁿ		X ^m	X ^e												

Blood Sample for DNA ^a		X													X ^e			
Health Status Survey ^p															X	X ^e		

Fonte: Extraído de referência 3

Medidas de resultados

A medida de resultado primária de eficácia foi a taxa de castração sustentada por 48 semanas (definida como a probabilidade cumulativa de supressão de testosterona < 50 ng/dL), tendo sido definidos dois critérios de avaliação distintos: Critério 1: probabilidade cumulativa na semana 48 de 90%, sendo que o limite inferior do IC 95% deve ser pelo menos de 90%; Critério 2: estabelecer a não inferioridade de relugolix face à leuprorrelina, sendo que a diferença entre os limite inferiores do IC 95% deve ser superior ou igual a -10%.

As principais medidas de eficácia secundárias foram: Taxa de supressão de testosterona (definida como a probabilidade cumulativa de supressão de testosterona para <50 ng/dL) no Dia 4 e Dia 15); Taxa de resposta do PSA (>50% de redução da linha de base) no dia 15, confirmada no dia 29; Taxa de supressão de testosterona profunda (definida como a probabilidade cumulativa de supressão de testosterona para <20 ng/dL) no dia 15; Níveis de FSH na semana 25; Sobrevivência livre de progressão para cancro da próstata resistente à castração; Probabilidade cumulativa de recuperação de testosterona para 280 ng/dL no seguimento de 90 dias em 184 doentes que completaram 48 semanas de tratamento e que não receberam terapêutica de privação de androgénio subsequente, por pelo menos 90 dias após a descontinuação.

Foram ainda definidas outras medidas secundárias de eficácia, como: Taxa de supressão de testosterona profunda (definida como a probabilidade cumulativa de supressão de testosterona para <20 ng/dL) na semana 48; Taxa de resposta do PSA na semana 5; Taxa de doentes com PSA < 0,02 ng/mL na semana 25; Tempo até progressão do PSA; Qualidade de vida avaliada pelo EORTC-QLQ-30, domínios de atividade sexual e sintomas relacionados com terapêutica endócrina do EORTC-QLQ-PR25 e EuroQol EQ-5D-5L; Sobrevivência global (SG).

A medida de segurança foi a ocorrência de eventos adversos emergentes com o tratamento.

Análise estatística

Foi planeado um tamanho amostral com cerca de 915 doentes, sendo estimado que a probabilidade de supressão sustentada da testosterona fosse 94% e 96% para relugolix e leuprorrelina, respetivamente, permitindo uma taxa de desistência de 15%, o que forneceria ao ensaio um poder de 90% para detetar

uma probabilidade de supressão sustentada de testosterona de <90% (com base no critério 1), e um nível de significância estatística bilateral de 0,05. Para o critério 2 de eficácia, com a margem de não inferioridade de -10%, fornecia ao ensaio um poder de pelo menos 99%, e um nível de significância estatística bilateral de 0,05.

As análises para os indicadores secundários de eficácia principais foram realizadas com um nível de significância estatística bilateral de 0,05. Se o resultado para a análise do indicador primário de eficácia fosse estatisticamente significativo, os indicadores secundários de eficácia principais seriam testados com um procedimento de teste de sequência fixa de forma a manter o erro de tipo I em 0,05.

As análises de eficácia foram realizadas na população *intention to treat* modificada, sendo definida como todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose de qualquer um dos medicamentos de estudo, tendo em consideração o grupo para que o doente foi randomizado e não o medicamento recebido. A análise de segurança foi realizada na população de segurança, sendo definida como todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose dos medicamentos de estudo, tendo em consideração o tratamento efetivamente recebido.

Foram planeadas duas análises, uma primária e uma final. A análise primária foi planeada aquando da randomização de 915 doentes com possibilidade de seguimento por 48 semanas e de pelo menos 30 dias após término do tratamento de estudo. São apresentados os resultados da análise primária.

Resultados

O estudo teve lugar em 155 centros na América, Europa, Ásia e resto do mundo (Portugal não participou), tendo-se iniciado a 18 de abril de 2017, e data de corte de 10 de dezembro de 2019 (1ª análise interina).

Fluxo de doentes

O estudo incluiu 934 doentes, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem relugolix (n=624); ou leuprorrelina (n=310).

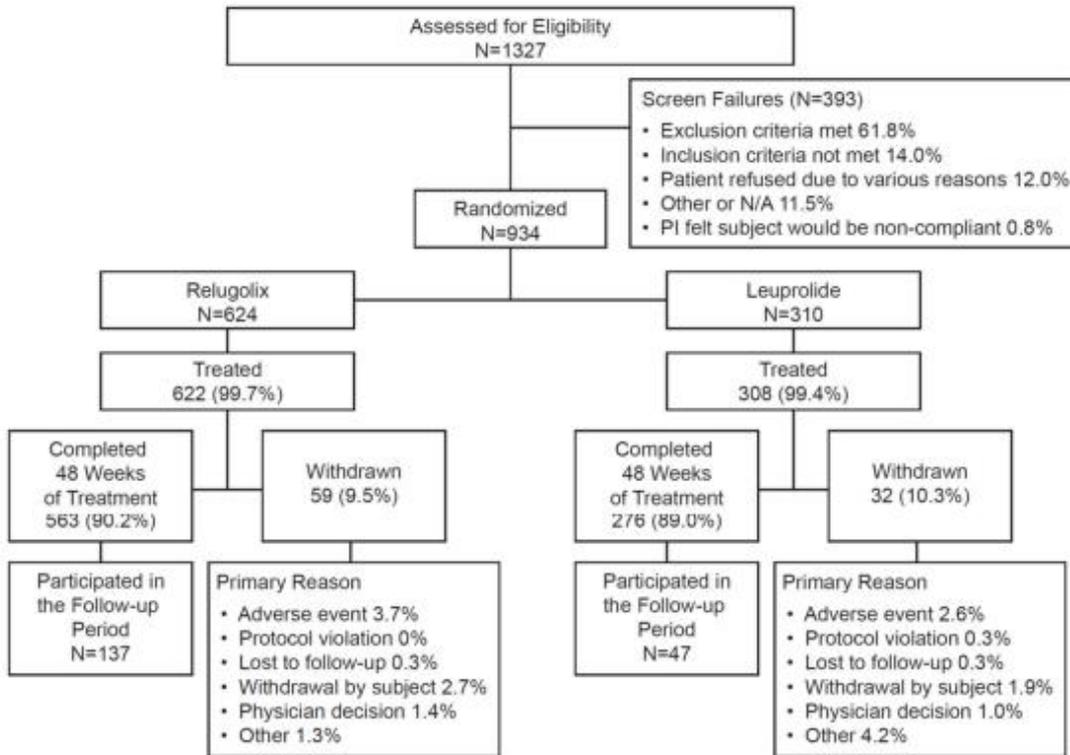


Figura 2. Fluxo de doentes do estudo HERO

Fonte: Extraído de referência 3

Descontinuaram precocemente do estudo, 59/622 doentes (9,5%) alocados ao grupo relugolix, e 32/308 doentes (10,3%) no grupo leuprorrelina, a maioria por eventos adversos (relugolix: 3,7%; leuprorrelina: 2,6%).

A proporção de doentes que não recebeu o fármaco de estudo, foi de 0,3% (n=2) no braço relugolix e de 0,6% (n=2) no braço leuprorrelina. A proporção de doentes que interromperam tratamento por retirada de consentimento, foi de 2,7% (n=17) no braço relugolix e de 1,9% (n=6) no braço leuprorrelina. Salientar, apenas 137 doentes (24,3%) no grupo relugolix e 47 doentes (17,0%) no grupo leuprorrelina participaram no período de seguimento de 90 dias após o término do tratamento.

Características basais dos doentes

A idade média era de 71,1 anos. A maioria dos doentes era de raça branca (68,4%), sem diferenças entre grupos de tratamento. Uma proporção similar de doentes foi randomizada em três regiões geográficas (Europa 39,7%, América do Norte 28,9%, e Ásia 21,0%).

Tabela 5. Características demográficas dos doentes no estudo HERO (população mITT)

	Relugolix (N = 622)	Leuprolide (N = 308)	Total (N = 930)
Age category (years)			
≤ 75	444 (71.4%)	220 (71.4%)	664 (71.4%)
> 75	178 (28.6%)	88 (28.6%)	266 (28.6%)
Age			
n	622	308	930
Mean (SD)	71.2 (7.75)	71.0 (8.03)	71.1 (7.84)
Median	72.0	71.0	71.0
Min, Max	48, 91	47, 97	47, 97
Race			
Asian	127 (20.4%)	71 (23.1%)	198 (21.3%)
Black or African American	30 (4.8%)	16 (5.2%)	46 (4.9%)
White	434 (69.8%)	202 (65.6%)	636 (68.4%)
Other	8 (1.3%)	7 (2.3%)	15 (1.6%)
Multiple	11 (1.8%)	4 (1.3%)	15 (1.6%)
Not Reported	12 (1.9%)	8 (2.6%)	20 (2.2%)
Ethnicity			
Not Hispanic or Latino	558 (89.7%)	269 (87.3%)	827 (88.9%)
Hispanic or Latino	52 (8.4%)	31 (10.1%)	83 (8.9%)
Unknown	12 (1.9%)	8 (2.6%)	20 (2.2%)
Geographic region			
North America	182 (29.3%)	87 (28.2%)	269 (28.9%)
South America	34 (5.5%)	19 (6.2%)	53 (5.7%)
Europe	247 (39.7%)	122 (39.6%)	369 (39.7%)
Asia	125 (20.1%)	70 (22.7%)	195 (21.0%)
Rest of World	34 (5.5%)	10 (3.2%)	44 (4.7%)

Fonte: Extraído de referência 3

Mais de 90% dos doentes tinham, pelo menos, um fator de risco cardiovascular (tabagismo, obesidade, diabetes, hipertensão ou antecedentes de eventos cardiovasculares graves). A percentagem de doentes com estes fatores foi semelhante em ambos os grupos de tratamento.

Relativamente ao estadio da doença, a distribuição era a seguinte: 32% metastático (M1), 31% localmente avançado (T3/4 NX M0 ou qualquer T N1 M0), 28% localizado (T1 ou T2 N0 M0) e 10% não classificável. Cerca de 16,9% dos homens receberam radioterapia concomitante durante dois meses após as 48 semanas de tratamento.

No global, as características clínicas e prognósticas estavam equilibradas entre os grupos de tratamento.

Tabela 6. Características clínicas dos doentes no estudo HERO (população mITT)

	Relugolix (N = 622)	Leuprolide (N = 308)	Total (N = 930)
Clinical disease state presentation			
Evidence of biochemical (PSA) or clinical relapse following local primary intervention with curative intent	309 (49.7%)	158 (51.3%)	467 (50.2%)
Newly diagnosed androgen-sensitive metastatic disease	141 (22.7%)	70 (22.7%)	211 (22.7%)
Advanced localized disease not suitable for primary surgical intervention with curative intent	172 (27.7%)	80 (26.0%)	252 (27.1%)
Disease stage at study entry ^a			
Metastatic	198 (31.8%)	97 (31.5%)	295 (31.7%)
Locally advanced	189 (30.4%)	95 (30.8%)	284 (30.5%)
Localized	178 (28.6%)	82 (26.6%)	260 (28.0%)
Not classifiable	57 (9.2%)	34 (11.0%)	91 (9.8%)
Gleason score ^b			
2-4	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
5-6	98 (15.8%)	46 (14.9%)	144 (15.5%)
7	237 (38.1%)	122 (39.6%)	359 (38.6%)
8-10	267 (42.9%)	134 (43.5%)	401 (43.1%)
Missing	20 (3.2%)	5 (1.6%)	25 (2.7%)
ECOG status			
0	548 (88.1%)	271 (88.0%)	819 (88.1%)
1	74 (11.9%)	36 (11.7%)	110 (11.8%)
3	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Prior androgen deprivation therapy			
No	541 (87.0%)	278 (90.3%)	819 (88.1%)
Yes	81 (13.0%)	30 (9.7%)	111 (11.9%)
Had prior radiotherapies			
No	432 (69.5%)	216 (70.1%)	648 (69.7%)
Yes	190 (30.5%)	92 (29.9%)	282 (30.3%)
PSA (ng/mL)			
Mean (SD)	104.150 (415.9588)	68.553 (244.0362)	92.360 (368.2655)
Median	11.685	9.430	10.840
Testosterone (ng/dL)			
n	612	300	912
Mean (SD)	436.07 (158.983)	409.95 (149.070)	427.48 (156.194)
Median	415.76	395.91	407.60

Fonte: Extraído de referência 3

Eficácia

Taxa de castração (i.e., testosterona sérica <50 ng/dL)

Nos doentes do braço relugolix, 96,7% alcançaram uma supressão sustentada da testosterona abaixo dos níveis de castração (< 50 ng/dL) desde o dia 29 até às 48 semanas (IC 95%, 94,9 a 97,9), em comparação com 88,8% dos doentes tratados com leuprorrelina (IC 95%, 84,6 a 91,8, p<0,0001).

A taxa de castração no braço relugolix foi determinada como não inferior à do braço leuprorrelina, com uma diferença de 7,9% (IC 95%, 4,1% a 11,8%). As análises de subgrupo foram consistentes com a

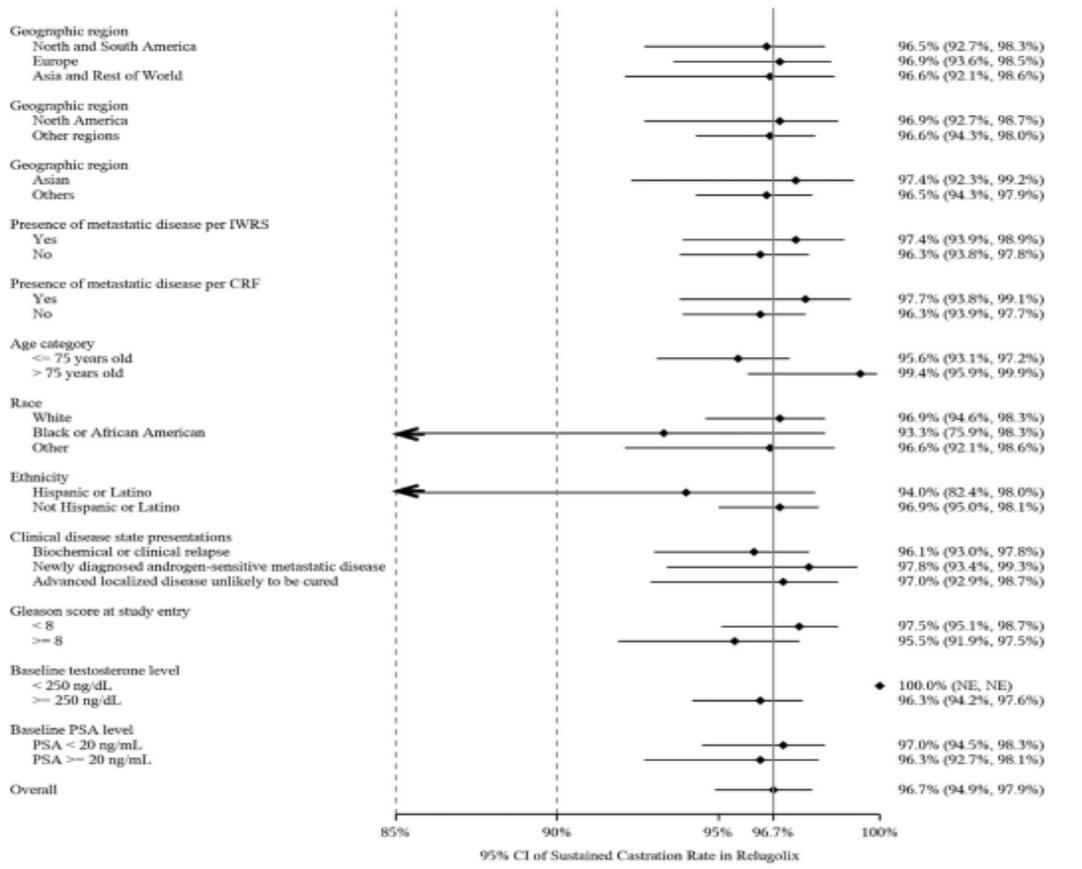
análise primária, verificando-se a não inferioridade de relugolix em todos os subgrupos, não se verificando heterogeneidade significativa.

Tabela 7. Resultados do parâmetro de avaliação primário no estudo HERO (população mITT)

Primary Endpoint	Relugolix (N = 622)	Leuprolide (N = 308)
Sustained castration rate (< 50 ng/dL) from Day 29 through Day 337		
Evaluation Criterion 1		
Castration rate at Day 337 (95% CI) ^a	96.7% (94.9%, 97.9%)	88.8% (84.6%, 91.8%)
Evaluation Criterion 2		
Difference from leuprolide at Day 337 (95% CI) ^b	7.9% (4.1%, 11.8%)	
p-value ^c	<0.0001	
Hazard ratio to leuprolide ^d (95% CI)	0.2621 (0.1489, 0.4613)	

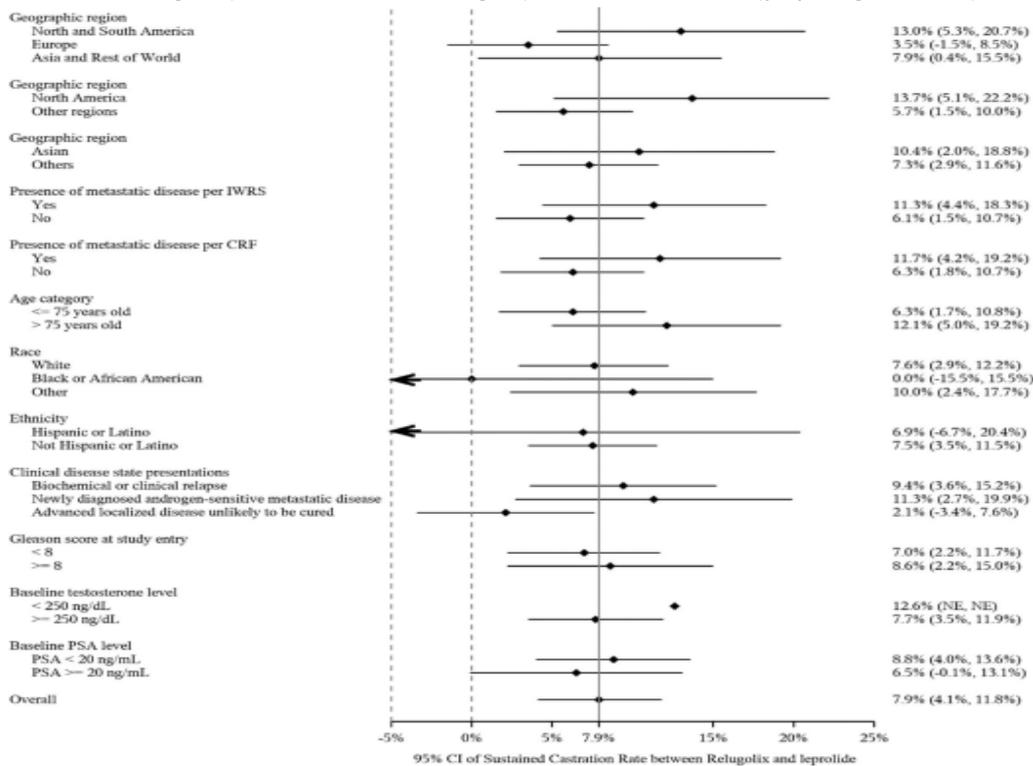
Fonte: Extraído de referência 3

Tabela 8. Resultados da análise de subgrupos para a supressão sustentada da testosterona abaixo dos níveis de castração (Critério 1 de avaliação) no estudo HERO (população mITT)



Fonte: Extraído de referência 3

Tabela 9. Resultados da análise de subgrupos para a supressão sustentada da testosterona abaixo dos níveis de castração (Critério 2 de avaliação) no estudo HERO (população MITT)



Fonte: Extraído de referência 3

Na avaliação dos indicadores secundários importantes, realizada com um nível de significância estatística bilateral de 0,05, verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento, favorecendo o braço relugolix.

Tabela 10. Resumo dos resultados para os indicadores secundários importantes do ensaio HERO

Endpoint	Relugolix (N = 622)	Leuprolide (N = 308)	p-value
Cumulative probability of testosterone suppression to < 50 ng/dL prior to dosing on Week 1 Day 4	56.04	0.00	<0.0001
Cumulative probability of testosterone suppression to < 50 ng/dL prior to dosing on Week 3 Day 1	98.71	12.05	<0.0001
Proportion of patients with PSA response at Week 3 Day 1 followed with confirmation at Week 5 Day 1	79.4	19.8	<0.0001
Cumulative probability of testosterone suppression to < 20 ng/dL prior to dosing on Week 3 Day 1	78.38	0.98	<0.0001
Mean FSH (IU/L) at Week 25 Day 1	1.72	5.95	<0.0001

Fonte: Extraído de referência 3

Os níveis de testosterona no braço relugolix (38 ng/dL) foram mantidos durante todo o tratamento, enquanto nos doentes do braço leuprorrelina ocorreu um aumento inicial, com um nível médio de testosterona de 625 ng/dL no dia 4, antes da diminuição para níveis de castração no dia 29. Ao contrário dos agonistas da LHRH, relugolix mostrou não estar associado a picos iniciais de testosterona.

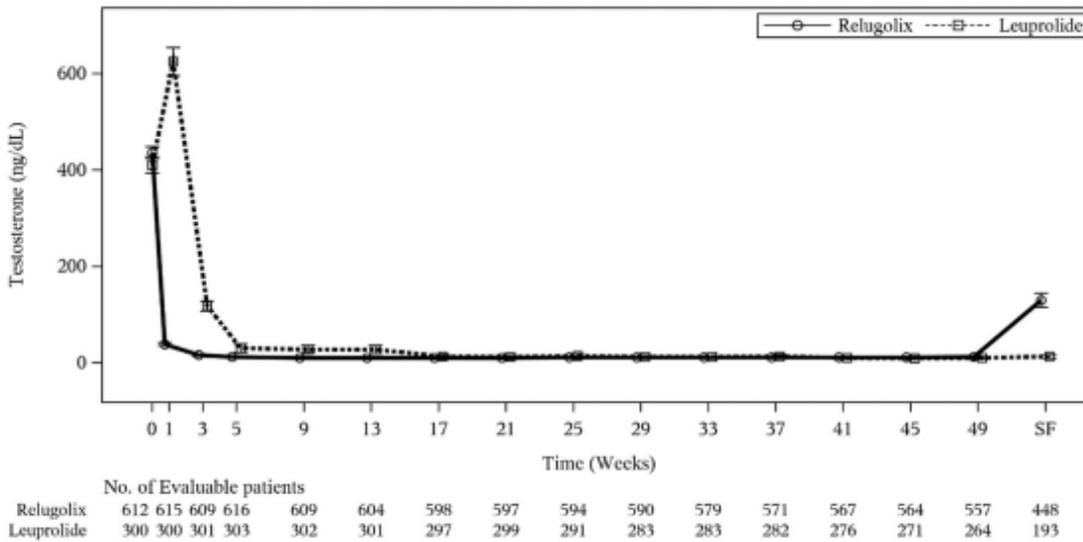


Figura 3. Média dos níveis de testosterona ao longo do tempo - estudo HERO

Fonte: Extraído de referência 3

Dos doentes tratados com relugolix 54% atingiram níveis de recuperação de testosterona (> 280 ng/dL) nos 90 dias após a interrupção do tratamento, comparativamente com 3% dos doentes tratados com leuprorrelina após a cessação do tratamento (p = 0,002).

Foram ainda avaliados outros indicadores secundários, nomeadamente o tempo até progressão do PSA, qualidade de vida e sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão bioquímica

No que respeita ao tempo até progressão do PSA, ocorreram 63 eventos (10,1%) no braço relugolix e 31 eventos (10,1%) no braço leuprorrelina, sendo que as medianas não foram atingidas. Ao dia 337, a taxa de doentes livres de progressão no grupo relugolix foi de 89,31% (IC 95% 86,52% a 91,55%) e de 89,50% no braço leuprorrelina (IC 95% 85,39% a 92,50%), p=0,986.

Qualidade de vida por escala validada

Relativamente ao indicador qualidade de vida, não se verificaram diferenças entre grupos nas variações entre o basal e término do seguimento, não se verificaram diferenças entre braços nos resultados da avaliação do questionário EORTC-QLQ-C30. Relativamente à medida EORTC-QLQ-PR25, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no período de tratamento, destacando-se que se verificaram diferenças no subdomínio sintomas relacionadas com a terapêutica endócrina entre os grupos de tratamento no período de seguimento, nomeadamente no ponto de avaliação aos 90 dias após término do tratamento (diferença média de -4,3, IC 95% -8,0 a -1,0), no grupo de doentes incluídos na subanálise da fase de recuperação da testosterona. Adicionalmente, destaca-se que se verificaram diferenças estatisticamente significativas no subdomínio incontinência, favorecendo o grupo leuprorrelina (diferença média de 5,4, IC 95% 0,1 a 10,7). Nos restantes subdomínios (função sexual, atividade sexual, sintomas urinários e sintomas intestinais), não se verificaram diferenças entre grupos de tratamento. Nos resultados da medida EuroQoL EQ-5D-5L, também não se verificaram diferenças entre grupos de tratamento.

Sobrevivência global

A sobrevivência global foi avaliada como parâmetro exploratório. Verificaram-se 12 eventos (1,9%) no braço relugolix e 10 eventos (3,2%) no braço leuprorrelina, pelo que as medianas de SG não foram atingidas. Ao dia 337, a taxa de SG no braço relugolix foi de 0,989 (IC95% 0,976 a 0,995) e de 0,974 (IC 95% 0,949 a 0,987) no braço leuprorrelina (razão de riscos 0,596, IC95% 0,257 a 1,379).

Tabela 11. Estimativas de Kaplan Meier para sobrevivência global - estudo HERO (população mITT)

	Relugolix (N = 622)	Leuprolide (N = 308)
Overall survival		
No. of events (%)	12 (1.9)	10 (3.2)
No. of censored (%)	610 (98.1)	298 (96.8)
Median (95% CI) ^a Q1, Q3	NE (NE, NE) NE, NE	NE (NE, NE) NE, NE
Kaplan-Meier estimates on		
Survival rate at Day 337 (95% CI) ^a	0.9885 (0.9761, 0.9945)	0.9740 (0.9486, 0.9869)
Difference from leuprolide (95% CI) ^b	0.0146 (-0.0051, 0.0343)	
Hazard ratio from leuprolide (95% CI) ^c	0.5957 (0.2574, 1.3787)	
Follow-up time in days		
Median	463.5	456.5
Q1, Q3	376.0, 562.0	377.5, 568.5
No. of patients with unknown status at the health status follow-up, n (%)	6 (1.0)	2 (0.6)

Fonte: Extraído de referência 3

Segurança

Os eventos adversos foram analisados na população de doentes desde a administração da primeira dose do medicamento do estudo até visita de acompanhamento, realizada cerca de 30 dias após a administração da última dose de relugolix ou 12 semanas mais trinta dias após a última injeção de leuprorrelina ou data de início de outro medicamento experimental ou terapêutica hormonal, ou intervenção cirúrgica, o que ocorresse primeiro.

Tabela 12. Resumo da avaliação de segurança - estudo HERO (população de segurança)

No. of Patients with at Least One AE, n (%)	Relugolix (N = 622)	Leuprolide (N = 308)
Any	578 (92.9%)	288 (93.5%)
Leading to study treatment withdrawn	22 (3.5%)	1 (0.3%)
Leading to study treatment interruption	17 (2.7%)	0
Grade \geq 3	112 (18.0%)	63 (20.5%)
Grade \geq 3 related to study drug	21 (3.4%)	8 (2.6%)
Related to study drug	458 (73.6%)	212 (68.8%)
Serious	76 (12.2%)	47 (15.3%)
Serious and related to study drug	6 (1.0%)	3 (1.0%)
Serious and leading to treatment discontinuation	10 (1.6%)	1 (0.3%)
Fatal outcome	7 (1.1%)	9 (2.9%)

Fonte: Extraído de referência 3

Eventos adversos no global

Ocorreram EA em 578 doentes no grupo relugolix e 288 doentes no grupo leuprorrelina (92,9% vs. 93,5%, respetivamente). A generalidade dos EAs tiveram semelhante incidência em ambos os grupos, exceto diarreia (12,2% e 6,8% nos grupos relugolix e leuprorrelina, respetivamente). Os EA relacionados com o tratamento de estudo, ocorreram em 73,6% (n=458) dos doentes no braço relugolix e em 68,8% (n=212) doentes no braço leuprorrelina, não se tendo verificado diferenças expressivas entre os grupos de tratamento. Os eventos adversos mais frequentes (> 10% dos doentes), em qualquer dos grupos de tratamento, incluíram afrontamentos, fadiga, obstipação, diarreia, artralgia e hipertensão.

Tabela 13. EA relacionados com o tratamento - estudo HERO (população de segurança)

Preferred Term	Relugolix (N = 622)	Leuprolide (N = 308)
No. of patients with at least one drug-related AE, n (%)	458 (73.6%)	212 (68.8%)
Hot flush	337 (54.2%)	159 (51.6%)
Fatigue	118 (19.0%)	52 (16.9%)
Weight increased	40 (6.4%)	20 (6.5%)
Asthenia	25 (4.0%)	16 (5.2%)
Hypertension	18 (2.9%)	19 (6.2%)

Fonte: Extraído de referência 3

Eventos adversos graves

Os EA graves, ocorreram em 76 doentes (12,2%) no braço relugolix e 47 doentes (15,3%) no braço leuprorrelina. Relativamente a EA graves relacionados com o tratamento, verificaram-se 6 no grupo relugolix (1,0%) e 3 no grupo leuprorrelina (1,0%).

Descontinuação da terapêutica por eventos adversos

Observou-se que 23 doentes (3,7%) no braço relugolix e 8 doentes (2,6%) no braço leuprorrelina descontinuaram o tratamento por EA.

Mortalidade atribuída a eventos adversos

Ocorreram 7 eventos adversos que resultaram em morte (1,1%) no grupo relugolix e 9 (2,9%) no grupo leuprorrelina. Não foram apresentados dados relativos aos EA relacionados com o tratamento que tiveram desfecho o óbito do doente.

Outros eventos adversos

Foi realizada uma análise exploratória relativa à incidência de EA cardiovasculares, major, que se verificou ser menor nos doentes tratados com relugolix. Os EA cardiovasculares ocorreram em 24 doentes (3,9%) no grupo relugolix e em 22 doentes (7,1%) no grupo leuprorrelina e, os EA cardiovasculares major, em 18 doentes (2,9%) no grupo relugolix e em 19 doentes (6,2%) no grupo leuprorrelina.

Em doentes com história prévia de EA cardiovasculares, major (84 doentes no grupo relugolix e 45 no grupo leuprorrelina), verificou-se a ocorrência destes eventos em 3 doentes (3,6%) no grupo relugolix e em 8 doentes (17,8%) no grupo leuprorrelina (comparação leuprorrelina vs. relugolix, razão de chances 5,8, IC 95% 1,5 a 23,3).

Revisão sistemática da literatura (RSL)⁴ e Meta-análise em rede (NMA)⁵

Pertencendo relugolix à mesma classe terapêutica de degarrelix, e devido à ausência de ensaios clínicos de comparação direta dos antagonistas da LHRH, foi realizada uma revisão sistemática da literatura e meta-análise em rede para comparar indiretamente a eficácia aos 12 meses e a segurança no cancro da

próstata avançado, avaliadas em ensaios clínicos aleatorizados, entre relugolix (120 mg) e degarelix (todas as doses) através de uma rede de comparações com agonistas LHRH.

Revisão sistemática da literatura (RSL)

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura tendo sido identificadas 3.131 citações, das quais 242 foram avaliadas pelo texto completo. Foram identificados 48 estudos, e após remoção de duplicações, 26 estudos eram potencialmente elegíveis para a meta-análise em rede. Os estudos foram comparados em termos de desenho, tratamentos, população e *outcomes*.

A pesquisa foi realizada em março de 2020 (tendo sido atualizada em fevereiro de 2022) em diversas bases de dados (*Medline, Embase e Cochrane library*, bem como em fontes de literatura cinzenta), tendo sido seguidas as recomendações do NICE e PRISMA. Foi considerada evidência publicada de RCTs e extensões de estudos abertos sobre eficácia e segurança de terapêuticas aprovadas para cancro da próstata avançado hormonossensível (agonistas LHRH, antagonistas GnRH). Foi ainda consultado o *clinicaltrials.gov* para a identificação de ensaios concluídos, mas ainda sem artigos publicados.

Crítérios de inclusão e exclusão da RSL

Os critérios de inclusão e exclusão de estudos na RSL basearam-se na metodologia PICO.

Tabela 14. Critérios de inclusão e exclusão dos estudos na RSL (PICO)

	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population¹	Adult men (≥18 years old) with androgen-sensitive, advanced prostate cancer (aPC)	No data on advanced prostate cancer in adults
Interventions²	<p><i>GnRH/LHRH antagonists:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Relugolix (Orgovyx) • Degarelix (Firmagon) <p><i>GnRH/LHRH agonists:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leuprolide/Leuprorelin • Goserelin (Zoladex/Zoladex LA) • Histrelin acetate (Vantas and Supprelin LA) • Triptorelin (Decapeptyl and Gonapeptyl) • Buserelin (Suprefact) 	Studies with no interventions of interest evaluated
Comparators	<ul style="list-style-type: none"> • Any intervention of interest • Any other androgen deprivation therapy (ADT; medical or surgical, including orchidectomy) • Anti-androgen monotherapy (e.g. flutamide or bicalutamide) • Active surveillance • Radiotherapy 	No comparator of interest evaluated

Comparators	<ul style="list-style-type: none"> Any intervention of interest Any other androgen deprivation therapy (ADT; medical or surgical, including orchidectomy) Anti-androgen monotherapy (e.g. flutamide or bicalutamide) Active surveillance Radiotherapy 	No comparator of interest evaluated
Outcomes³	Any effectiveness, safety, or quality of life outcomes	No outcomes of interest reported
Study design	<ul style="list-style-type: none"> Observational studies including cohort studies (prospective and retrospective), and case-control studies 	<ul style="list-style-type: none"> Randomised controlled trials or open-label extension studies Animal or in vitro studies
	<ul style="list-style-type: none"> Systematic literature reviews and meta-analyses (for hand-searching of references only) 	<ul style="list-style-type: none"> Case series/case studies Editorials, commentary, letters, narrative reviews Pharmacokinetic or pharmacodynamics studies
Language	English-language publications	Non-English language publications

Fonte: Extraído de referência 4

Seleção de estudos

A seleção de estudos teve uma primeira fase de revisão de títulos e *abstracts* por dois investigadores independentes, comparativamente com os critérios pré-definidos. Os artigos não excluídos foram revistos (*full text*) por dois investigadores independentes na segunda fase. Se não existisse consenso, um terceiro investigador era envolvido. Posteriormente, dois revisores extraíram de forma independente as informações relativas às características dos estudos, características dos doentes, tratamento, indicadores e respetivos resultados.

Foram identificados 26 estudos como potencialmente relevantes para a comparação indireta. Os estudos foram comparados em termos de desenho, tratamentos, população e *outcomes*. Vinte e dois estudos foram excluídos após revisão, tendo sido incluídos quatro estudos na meta-análise em rede.

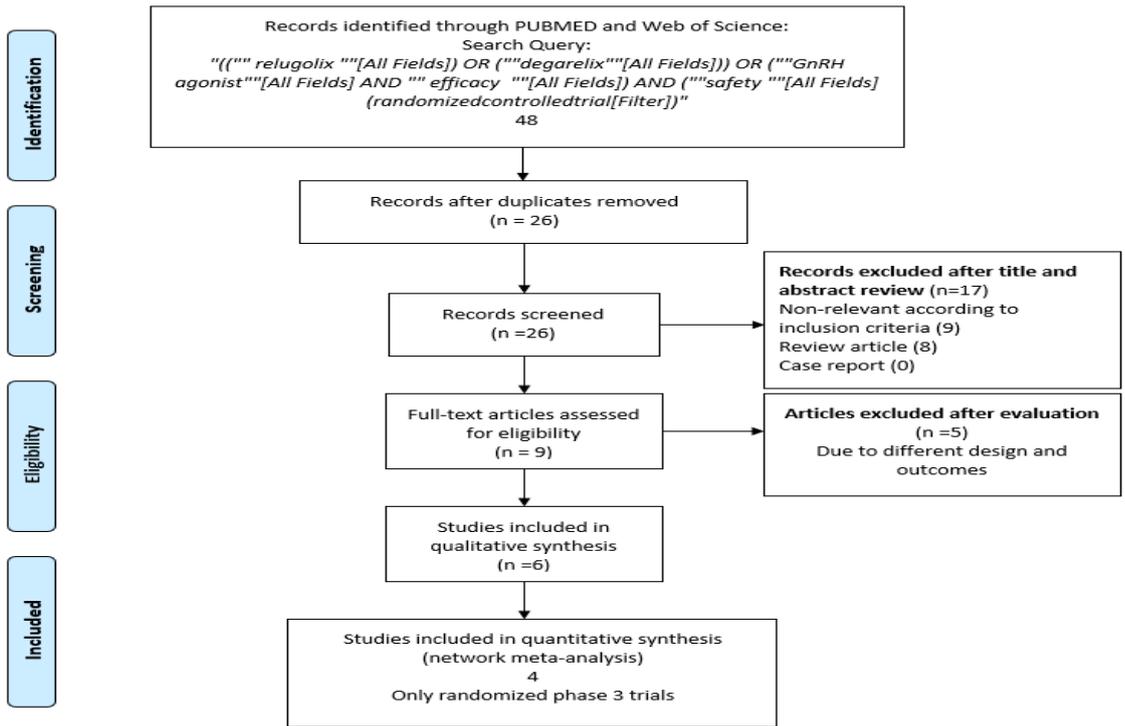


Figura 4. Diagrama da seleção de estudos para a meta-análise em rede

Fonte: Extraído de referência 5

Meta-análise em rede (NMA)⁵

Rede de evidência

A Figura 6 apresenta a rede de evidência, que incluía 4 estudos.

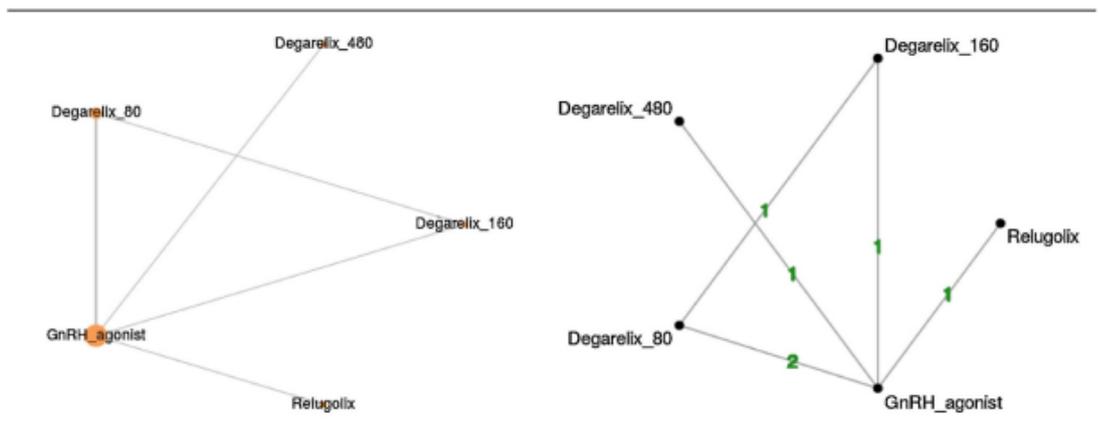


Figura 5 - Rede de evidência (n=4)

Fonte: Extraído de referência 5

Relativamente às medidas de resultado, foram incluídos, para a extração e análise, os seguintes: taxa de castração sustentada aos 12 meses (testosterona < 50 ng/dL) e eventos adversos.

Os estudos identificados tinham disponíveis as medidas de resultado descritas na Tabela 15.

Tabela 15. Medidas de resultado reportadas nos estudos incluídos na NMA

Study	Primary	Secondary 1	Secondary 2	Secondary 3	Secondary 4	Secondary 5	Secondary 6	
Shore et al. 2020	Relugolix 96.7% (94.9- 97.9)	Non-inferiority of Rel. to Leup. with a non-inferiority margin of -10%. If non-inferiority was shown, testing for superiority could then be performed 7.9% (4.1- 11.8)	The cumulative probability of testosterone suppression to < 50 ng/dl day 4 and 15 Rel. 56% - 0 Leup. 98.7%-12%	The percentage of patients with a PSA response (>50% decrease) day 15 and 29 Rel. 79.4% Leup. 19.8%	The profound castration rate (defined as the cumulative probability of testosterone suppression to <20 ng/dl) day 15 Rel. 78.4% Leup. 1%	*The FSH level at the end of week 24 Rel. 1.72 Leup. 5.95 P<0.001	Testosterone recovery after discontinuation (150 patients) Rel. 54% Leup. 3% P = 0.002	
	Leuprolide 88.8% (84.6- 91.8)							
Sun et al. 2020	Degarelix 97.0% (92.3%- 98.9%)	Non-inferiority of Deg. to Gos. with a non-inferiority margin of -10%. 3.6%(-1.5% - 8.7%)	Proportion of patients with testosterone level ≤ 0.5 ng/mL at day 3 Deg. 96% Gos. 0% P<0.001	Percentage change in PSA from baseline to 3-28 days Deg. 22.20% - 8.65 Gos. 91% - 91%	Cumulative probability of no PSA failure Deg. 82.8% (75.2%- 88.2%) Gos. 73.4% (64.9%- 80.1%) P=0.062	(PSA-PFS) and PFS Deg. 82.3 (74.7- 87.7) Gos. 71.7 (63.2- 78.5) P= 0.038 Deg. 81.5 (73.9- 87.1) Gos. 71.7 (63.2- 78.5) P= 0.058	Cumulative probabilities of testosterone at castrate level from Day 56 to Day 364 Deg. 97.0% (92.3%- 98.9%) Gos. 95.5% (90.2%- 97.9%)	
	Goserelin 93.4% (87.7%- 96.5%)							
Klotz et al. 2008	Degarelix 80 97.2% (93.5-98.8) Degarelix 160 98.3% (94.8-99.4) Leuprolide 96.4% (92.5-98.2)	Non-inferiority of Deg. to Leup. with a non-inferiority margin of -10%. -4.9%	Proportion of patients with testosterone level ≤ 0.5 ng/mL at day 3 Deg. 80 96.1% Deg. 160 95.5% Leup. 65% P<0.001	Percentage change in PSA from baseline to 14-28 days Deg. 80, 160, Leup. 64%-65%-18% 85%-83%-68%	Probability of sufficient testosterone response from 28-364 days Deg. 80, 160, Leup. 98.1%-99%-97%	Serum levels of testosterone, LH, FSH and PSA over time mean FSH levels: Deg. 80, 160, Leup. 88.5%-89%-54%	Proportion of patients with testosterone surge during the first 2 weeks of treatment Deg. 80 or 160, Leup. 81% - 0%	Probability of testosterone ≤0.5 ng/mL from 56-364 days Deg. 80, 160, Leup.
Ozono et al. 2018	Degarelix 480 95.1% Goserelin 100%	Non-inferiority of Deg. 480 to Gos. with a non-inferiority margin of -10%. -4.9%	Proportion of subjects with castration at day 3, 7, and 28 Deg. 480 99.1% - 100%-100% Gos. 0% - 0% - 100%	Proportion of subjects with serum PSA relapse Deg. 480 2.6% Gos. 0.9%	Proportion of subjects with castration from day 28 to day 364 Deg. 480 95% Gos. 100%	Chronological changes in serum testosterone, LH, FSH, and PSA FSH from day 28 to 364 Deg. 480 84.66%- 95.32% Gos. 65.31% - 87.79%		

Study	Any AEs	Serious AEs	Fatal AEs	Hotflash	Fatigues	Diarrhea	Constipation	Liver enzymes	Arthralgia	Hypertension	CVEs	Injection-site reaction
Shoret al.	I:578/622 C:288/308	76 35	7 9	338 159	134 57	76 21	76 30		75 28	49 36	18 19	
Sun et al.	I:108/142 C:83/141	12 27					Gastrointestinal disorders 11 12		Musculoskeletal and connective tissue disorders 11 15		11 15	90 2
*Klotz et al.	I:163/207 I:167/202 C:156/201	21 24 28	5 5 9	53 52 43	7 13 13		6 11 10	30 28 17	11 6 18	12 14 8	9% 13%	73 89 1
Ozono et al.	I:117/117 C:106/117	15 16		27 38	10 4		12 11	13 10		7 2		88 7

Fonte: Extraído de referência 5

Aspetos metodológicos da meta-análise em rede

Modelo de efeitos fixos versus modelo de efeitos aleatórios

A meta-análise em rede foi realizada segundo uma abordagem Bayesiana.

Foram utilizados o modelo de efeito fixo, e o modelo de efeitos aleatórios, tendo sido selecionado o modelo com menor critério de informação de desviância (DIC).

As meta-análises efetuadas permitiram obter uma estimativa do efeito relativo entre os tratamentos (HR) e respetivos intervalos de confiança de 95%.

Foram calculados razões de risco agrupadas e os intervalos de confiança de 95%.

A significância estatística foi estabelecida com p bilateral <0,05, intervalo de confiança de 95%, que não incluiu o valor 1.

Todos os tratamentos foram classificados de acordo probabilidade de uma intervenção ser a melhor ou a medida de SUCRA.

Gráficos de rede foram utilizados para ilustrar a conectividade da rede de tratamentos em termos da proporção de doentes.

Inconsistência, heterogeneidade e transitividade

Não existe referência à avaliação da transitividade nem análise quantitativa da heterogeneidade pelo I² ou Cochrane Q-Statistic.

O risco de viés de cada estudo foi avaliado com recurso à ferramenta *Cochrane Collaboration’s Risk of Bias 2.0*. O processo de seleção dos estudos encontra-se documentado no diagrama abaixo.

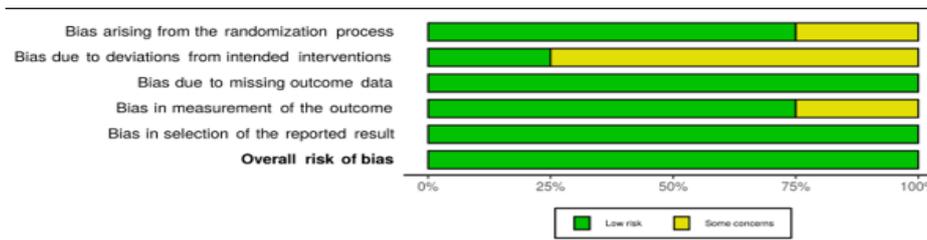
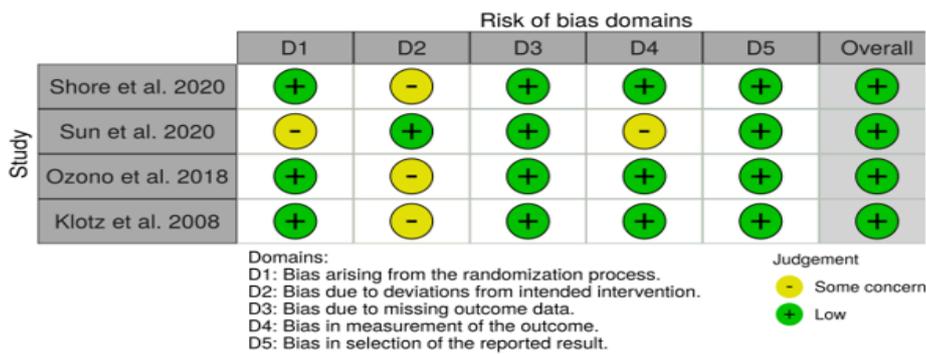


Figura 6. Risco de viés dos estudos incluídos na meta-análise em rede.

Fonte: Extraído de referência 5

Características basais (heterogeneidade)

Fase do estudo

A fase do estudo foi reportada nos 4 estudos, sendo todos estudos de fase 3, com comparador ativo.

Foram comparadas as seguintes características chave nos vários ensaios (Tabela 16), no que diz respeito aos critérios de elegibilidade. Dessa avaliação, não resultou a exclusão de nenhum dos estudos com base em diferenças na linha de base ou nos critérios de inclusão/exclusão.

Tabela 16. Características dos estudos incluídos na meta-análise em rede

Study	Design	Sample size Intervention- control	GnRH antagonist	GnRH agonist	Patients	Fallow up	Primary end point
Shore et al. 2020 HERO trial	Multinational, randomized (2:1), open-label, phase 3, from April 2017 to October 2018	930 622 - 308	Relugolix 120 mg OD after a single oral loading dose of 360 mg	Leuprolide acetate 22.5 mg or *11.25 mg three- monthly	At least one of three: Biochemical or clinical relapse after local definitive therapy, Naive hormone- sensitive metastatic disease, advanced localized disease unlikely to be cured by local definitive therapy.	48 weeks	The sustained castration rate < 50 ng/dl from day 29 through 48 weeks
Sun et al. 2020	Multi-centre, randomized (1:1), open-label, phase 3, from January 2013 to May 2015	285 143 - 142	Degarelix starting dose of 240 mg there after monthly maintenance doses of 80 mg	Goserelin dose of 3.6 mg monthly and Bicalutamide 50 mg OD (40 persons)	Histologically confirmed adenocarcinoma of the prostate (all stages), prostate-specific antigen (PSA) level ≥ 2.0 ng/mL at screening,	48 weeks	The cumulative probability of testosterone at castrate level (≤ 0.5 ng/mL) from Day 28 to Day 364
Klotz et al. 2008 CS21 trial	Three-armed, randomized (1:1:1), active-controlled, open-label, phase 3, from February 2006 to October 2007	610 207 - 202 - 201	Degarelix starting dose of 240 mg there after 12 monthly maintenance doses of 80 mg or 160 mg	Leuprolide 7.5 mg monthly Bicalutamide 50 mg OD (23 persons)	testosterone level >1.5 ng/mL, and life expectancy of >1 year Histologically confirmed adenocarcinoma of the prostate (all stages), for whom endocrine treatment was indicated.	12 months	suppression of testosterone level to ≤ 0.5 ng/mL between 28 and 364 days
Ozono et al. 2018 NCT01964170	Multi-institutional, randomized, open-label, phase 3, from to December 2015	234 117 - 117	3-month formulation of degarelix starting dose of 240 mg there after 480 mg every 84 days	3-month formulation of goserelin starting dose of 3.6 mg there after 10.8 mg every 84 days	Histopathological diagnosis of prostate cancer, judged to be in need of ADT, serum testosterone >2.2 ng/mL, an ECOG performance status ≤ 2 , serum PSA ≥ 2 ng/mL, age ≥ 20 years	52 weeks	The cumulative castration ≤ 0.5 ng/mL rate based on testosterone levels from 4 to 52 weeks after treatment

Fonte: Extraído de referência 5

Aleatorização

Todos os estudos eram aleatorizados com dois ou três braços de tratamento, e um estudo apresentava cinco braços de tratamento com cinco intervenções diferentes.

Alocação oculta e ocultação

Todos os estudos eram abertos.

Tamanho da amostra

Foram incluídos 2059 doentes, o tamanho da amostra em cada estudo variou entre 234 doentes (*Ozono et al.* 2018 NCT01964170)⁹ e 930 (*Shore et al.* 2020 HERO trial)⁸.

Definições das medidas de resultado

As medidas de resultado avaliadas foram a taxa de castração sustentada aos 12 meses (testosterona < 50 ng/dL) e eventos adversos.

Características basais das populações incluídas nos diferentes estudos

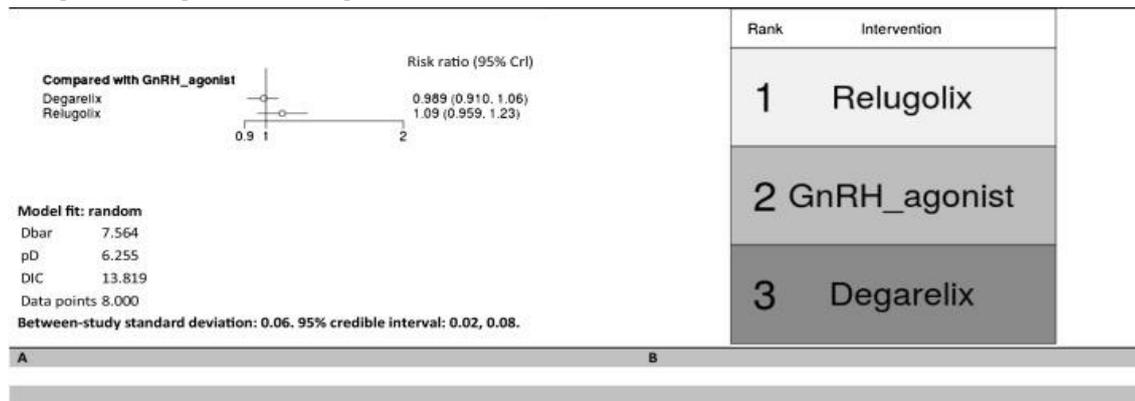
Nas principais características basais das populações dos estudos incluídos na meta-análise em rede, a mediana de idades era de 73 anos, a mediana do nível de testosterona era de 4,44 ng/mL e o nível de PSA ≥ 2 ng/mL. O estudo de *Ozono et al.* só incluiu doentes japoneses e o estudo de *Sun et al.*⁷ só incluiu doentes chineses.

Eficácia

Taxa de castração (i.e., testosterona sérica <50 ng/dL)

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na taxa de castração sustentada aos 12 meses (testosterona <50 ng/dL) (relugolix vs. agonista LHRH, razão de riscos 1,09, IC 95% 0,95 a 1,23; degarrelix vs. agonistas LHRH, razão de riscos 0,98, IC 95% 0,91 a 1,06).

Tabela 17. Efeito relativo na taxa de castração sustentada aos 12 meses (testosterona < 50 ng/dL) de relugolix e degarelix vs. agonistas LHRH

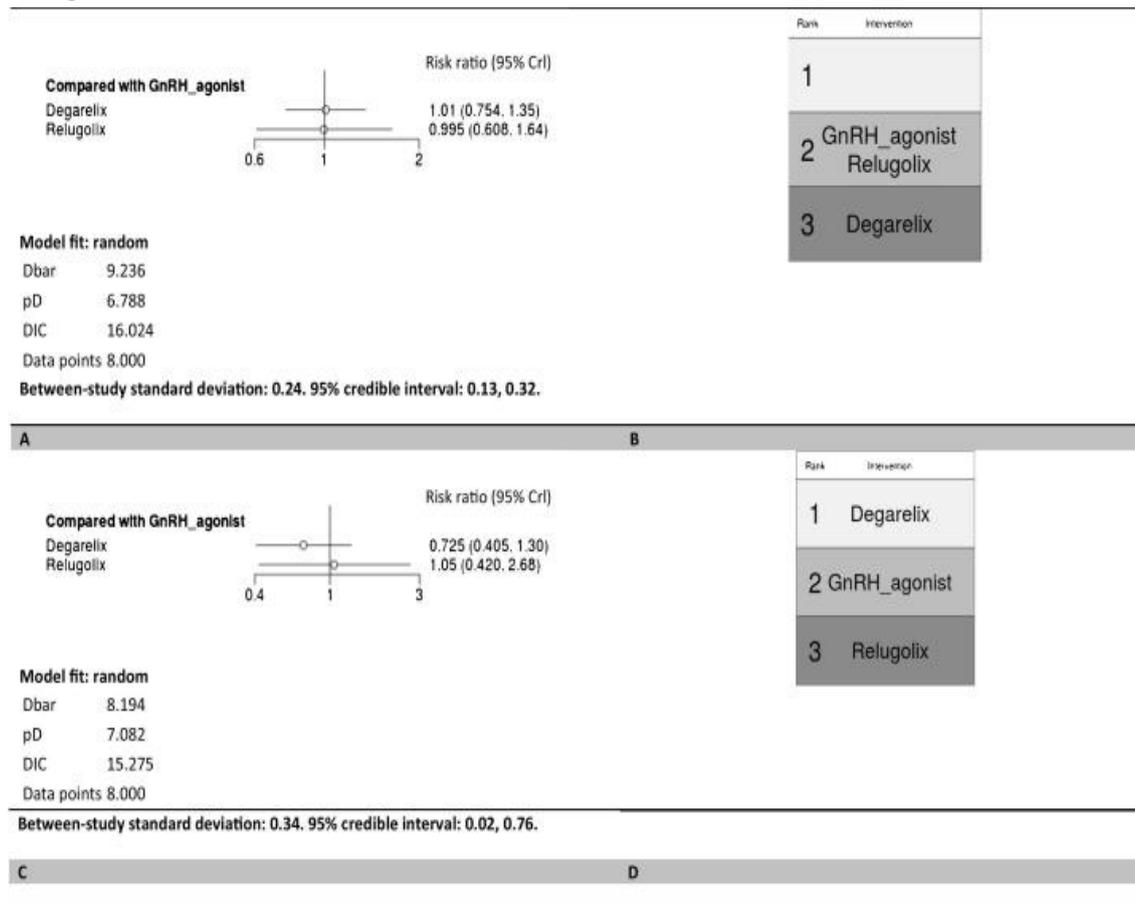


Fonte: Extraído de referência 5

Eventos adversos globais e eventos adversos graves

De acordo com a meta-análise, o relugolix tem um perfil de segurança comparável ao degarelix sem diferenças estatisticamente significativas nas taxas de eventos adversos (na comparação agonistas LHRH, relugolix (razão de riscos: 0,99, IC 95% 0,6 a 1,6) e degarelix (razão de riscos: 1,1, IC 95% 0,75 a 1,35) e eventos adversos graves (relugolix (razão de riscos: 1,05, IC 95% 0,42 a 2,6) e degarelix (razão de riscos: 0,72, IC95% 0,4 a 1,3)).

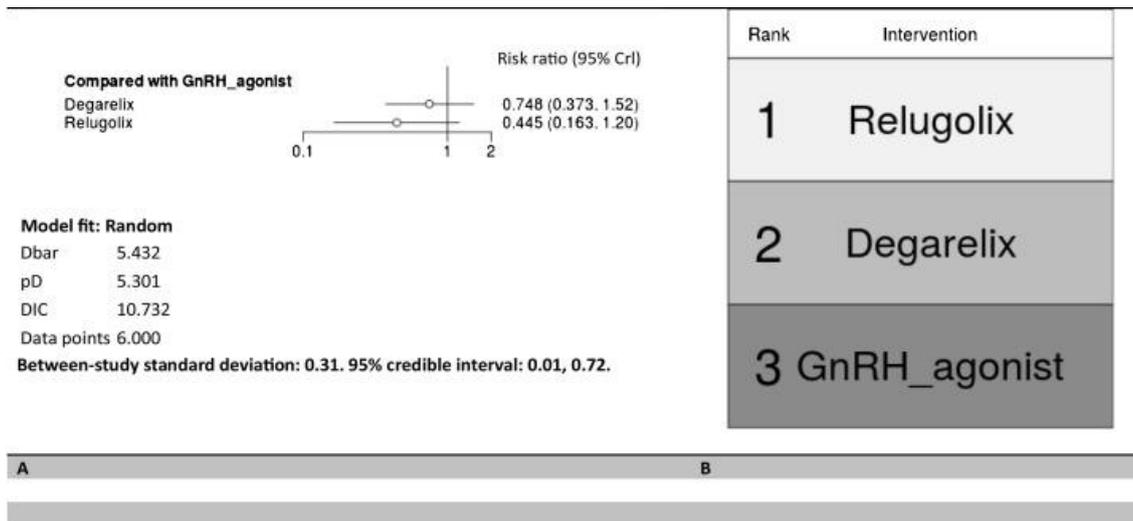
Tabela 18. Efeito relativo na taxa de eventos adversos e eventos adversos graves de relugolix e degarelix vs. agonistas LHRH



Fonte: Extraído de referência 5

Relativamente a eventos cardiovasculares, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre relugolix e degarelix (na comparação com agonistas LHRH, relugolix (razão de riscos: 0,44, IC 95% 0,16 a 1,2) e degarelix (razão de riscos: 0,74, IC 95% 0,37 a 1,52)).

Tabela 19. Efeito relativo na taxa de eventos cardiovasculares de relugolix e degarelix vs. agonistas LHRH



Fonte: Extraído de referência 5

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de relugolix foi depois analisado para cada medida de resultado.

Relugolix versus leuprorrelina

Na comparação entre relugolix e leuprorrelina observou-se benefício adicional de relugolix em relação a taxa de castração e não se observou benefício adicional em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão bioquímica, sobrevivência livre de progressão imagiológica, tempo até progressão sintomática, mortalidade atribuída a eventos adversos, descontinuação da terapêutica por eventos adversos, eventos adversos graves e eventos adversos globais.

Sobrevivência global (SG) (crítico, 9)

Verificaram-se 12 eventos (1,9%) no grupo relugolix e 10 eventos (3,2%) no grupo leuprorrelina, pelo que as medianas de SG não foram atingidas. Ao dia 337, a taxa de SG no grupo relugolix foi de 0,989 (IC95% 0,976-0,995) e foi de 0,974 (IC95% 0,949-0,987) no grupo leuprorrelina (razão de riscos 0,596, IC95%0,257-1,379), não se verificando assim diferenças estatisticamente significativas. Adicionalmente, destaca-se que a SG foi definida como um indicador totalmente exploratório e que se verifica uma imaturidade importante da estimativa para este indicador (ocorrência de 3,4% dos eventos, pelo que o

efeito real pode ser consideravelmente diferente da estimativa de efeito). Os resultados do efeito do tratamento neste indicador são difíceis de valorizar.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de relugolix em comparação com leuprorrelina em relação à sobrevivência global.

Qualidade de vida por escala validada (crítico, 9)

Os resultados sugerem que a qualidade de vida relacionada com a saúde medida pelos questionários *EORTC-QLQ-C30*, *EORTC-QLQ-PR25* e *EuroQoL EQ-5D-5L* se manteve durante o período de tratamento em ambos os braços, não se verificando diferenças estatística ou clinicamente significativas. Adicionalmente, e apesar de se verificarem diferenças estatisticamente significativas nos subdomínios sintomas relacionados com terapêutica endócrina (favorecendo relugolix) e na incontinência (favorecendo a leuprorrelina), destaca-se que estas se verificaram no período de seguimento (e, portanto, após descontinuação da terapêutica), o que no contexto de terapêuticas contínuas é difícil de valorizar. Destacar, a qualidade de vida relacionada com a saúde foi definida como um parâmetro exploratório.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de relugolix em comparação com leuprorrelina em relação à qualidade de vida.

Sobrevivência livre de progressão bioquímica (importante, 6)

Ocorreram 63 eventos (10,1%) no grupo relugolix e 31 eventos (10,1%) no grupo leuprorrelina, sendo que as medianas não foram atingidas. Ao dia 337, a taxa de doentes livres de progressão no grupo relugolix foi de 89,31% (IC 95% 86,52% a 91,55%) e de 89,50% no grupo leuprorrelina (IC 95% 85,39% a 92,50%), razão de riscos 0,993 (IC 95% 0,646 a 1,527, $p=0,986$), sem diferenças estatisticamente significativas. Adicionalmente, destaca-se que a SLP bioquímica foi definida como um indicador exploratório e que se verifica uma imaturidade importante da estimativa para este indicador (ocorrência de 10,1% dos eventos, pelo que o efeito real pode ser consideravelmente diferente da estimativa de efeito). Os resultados do efeito do tratamento neste indicador são difíceis de valorizar.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de relugolix em comparação com leuprorrelina em relação à sobrevivência livre de progressão bioquímica.

Sobrevivência livre de progressão imagiológica (importante, 6)

Não foram reportados dados comparativos em relação a esta medida de resultado.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de relugolix em comparação com leuprorrelina em relação a relação a sobrevivência livre de progressão imagiológica.

Tempo até progressão sintomática (importante, 6)

Não foram reportados dados comparativos em relação a esta medida de resultado.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de relugolix em comparação com leuprorrelina em relação a relação a tempo até progressão sintomática.

Taxa de castração (i.e., testosterona sérica <50 ng/dL) (importante, 5)

Verificou-se uma taxa de castração sustentada da semana 5 à semana 48 de 96,7% (IC 95% 94,9% a 97,9%) no grupo relugolix e de 88,8% (IC 95% 84,6% a 91,8%) no grupo leuprorrelina, com uma diferença entre grupos à semana 48 de 7,9% (IC95% 4,1% a 11,8%, $p < 0,0001$). Adicionalmente, observou-se uma probabilidade cumulativa de castração entre as semanas 1 e 5 superior no grupo relugolix, sugerindo uma rápida indução da castração médica com este medicamento face a leuprorrelina.

Verificou-se assim benefício adicional de relugolix face a leuprorrelina e a sugestão de diferenças estatisticamente significativas favorecendo relugolix, sendo que estas diferenças devem ser interpretadas de forma cautelosa uma vez que se tratou de um ensaio de não inferioridade.

Mortalidade atribuída a eventos adversos (crítico, 9)

Ocorreram 7 eventos adversos que resultaram em morte (1,1%) no grupo relugolix e 9 (2,9%) no grupo leuprorrelina. Não foram apresentados dados relativos aos EA relacionados com o tratamento que tiveram desfecho o óbito do doente.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de relugolix em comparação com leuprorrelina em relação à mortalidade atribuída a eventos adversos.

Eventos adversos graves (crítico, 7)

Ocorreram EA graves em 76 doentes (12,2%) no braço relugolix e 47 doentes (15,3%) no braço leuprorrelina. Relativamente a EA graves relacionados com o tratamento, verificaram-se 6 no grupo relugolix (1,0%) e 3 no grupo leuprorrelina (1,0%).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de relugolix em comparação com leuprorrelina em relação a eventos adversos graves.

Descontinuação da terapêutica por eventos adversos (crítico, 7)

Observou-se que 23 doentes (3,7%) no grupo relugolix e 8 doentes (2,6%) no grupo leuprorrelina descontinuaram o tratamento por EA.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de relugolix em comparação com leuprorrelina em relação a descontinuação da terapêutica por eventos adversos.

Eventos adversos globais (importante, 6)

Ocorreram EA em 578 doentes no grupo relugolix e 288 doentes no grupo leuprorrelina (92,9% vs. 93,5%, respetivamente). A generalidade dos EA tiveram semelhante incidência em ambos os grupos, exceto diarreia (12,2% e 6,8% nos grupos relugolix e leuprorrelina, respetivamente). Os EA relacionados com o tratamento de estudo, ocorreram em 73,6% (n=458) dos doentes no braço relugolix e em 68,8% (n=212) doentes no braço leuprorrelina. Relativamente a EA cardiovasculares, em doentes com história prévia de EA cardiovasculares major (84 doentes no grupo relugolix e 45 no grupo leuprorrelina), verificou-se a ocorrência destes eventos em 3 doentes (3,6%) no grupo relugolix e em 8 doentes (17,8%) no grupo leuprorrelina (comparação leuprorrelina vs. relugolix – razão de chances 5,8, IC 95% 1,5 a 23,3). Destacar, esta foi uma análise exploratória não pré-planeada, realizada *ad hoc* e que estas diferenças não se verificaram quando comparada a incidência de EA relacionados com o tratamento entre grupos. De referir também que são eventos raros num número de doentes reduzido, pelo que estes resultados são difíceis de valorizar.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de relugolix em comparação com leuprorrelina em relação a eventos adversos.

Relugolix versus degarrelix

Na comparação entre relugolix e degarrelix não se observou benefício adicional relativamente a nenhuma das medidas de resultado de eficácia ou segurança.

Sobrevivência global (SG) (crítico, 9)

Não foram reportados dados comparativos em relação a esta medida de resultado.

Conseqüentemente, não foi demonstrado benefício adicional de relugolix em comparação com degarrelix em relação a relação a sobrevivência global.

Qualidade de vida por escala validada (crítico, 9)

Não foram reportados dados comparativos em relação a esta medida de resultado.

Conseqüentemente, não foi demonstrado benefício adicional de relugolix em comparação com degarrelix em relação a qualidade de vida.

Sobrevivência livre de progressão bioquímica (importante, 6)

Não foram reportados dados comparativos em relação a esta medida de resultado.

Conseqüentemente, não foi demonstrado benefício adicional de relugolix em comparação com degarrelix em relação em relação à sobrevivência livre de progressão bioquímica.

Sobrevivência livre de progressão imagiológica (importante, 6)

Não foram reportados dados comparativos em relação a esta medida de resultado.

Conseqüentemente, não foi demonstrado benefício adicional de relugolix em comparação com degarrelix em relação à sobrevivência livre de progressão imagiológica.

Tempo até progressão sintomática (importante, 6)

Não foram reportados dados comparativos em relação a esta medida de resultado.

Conseqüentemente, não foi demonstrado benefício adicional de relugolix em comparação com degarrelix em relação a relação a tempo até progressão sintomática.

Taxa de castração (i.e., testosterona sérica <50 ng/dL) (importante, 5)

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na taxa de castração sustentada aos 12 meses (testosterona <50 ng/dL) (relugolix vs. agonista LHRH, razão de riscos 1,09, IC 95% 0,95 a 1,23; degarrelix vs. agonistas LHRH, razão de riscos 0,98, IC 95% 0,91 a 1,06).

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de relugolix em comparação com degarrelix em relação a relação a taxa de castração.

Mortalidade atribuída a eventos adversos (crítico, 9)

Não foram reportados dados comparativos em relação a esta medida de resultado.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de relugolix em comparação com degarrelix em relação à mortalidade atribuída a eventos adversos.

Eventos adversos graves (crítico, 7)

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no risco relativo de eventos adversos graves (relugolix vs. agonista LHRH, razão de riscos 1,05, IC 95% 0,42 a 2,6; degarrelix vs. agonistas LHRH, razão de riscos 0,72, IC 95% 0,4 a 1,3).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de relugolix em comparação com degarrelix em relação a eventos adversos graves.

Descontinuação da terapêutica por eventos adversos (crítico, 7)

Não foram reportados dados comparativos em relação a esta medida de resultado.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de relugolix em comparação com degarrelix em relação a descontinuação da terapêutica por eventos adversos.

Eventos adversos globais (importante, 6)

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas no risco relativo de eventos adversos nem de eventos adversos cardiovasculares.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de relugolix em comparação com degarrelix em relação a eventos adversos.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

Comparação direta relugolix vs. leuprorelina (estudo HERO)

Foi avaliado o risco de viés (Tabela 20) e a qualidade da evidência do estudo HERO (Tabela 21).

A certeza da evidência foi classificada como baixa para a medida de resultados sobrevivência global, qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão bioquímica, taxa de castração, descontinuação da terapêutica por eventos adversos, eventos adversos graves e eventos adversos globais, e como moderada para mortalidade atribuída a eventos adversos (Tabela 21).

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada, e que o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Tabela 20. Avaliação do risco de viés do estudo HERO

	Risco de viés					
<i>Estudos</i>	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
HERO	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés;

Comparação indireta relugolix vs. degarrelix (revisão sistemática da literatura e meta-análise em rede)

Inicialmente, foi avaliado o risco de viés de cada um dos estudos incluídos na rede de evidência (Figura 6). Para a maioria dos estudos o risco de viés foi considerado baixo.

Contudo, a qualidade da evidência foi genericamente considerada como baixa. A meta-análise em rede apresenta limitações que reduzem a qualidade da evidência, e que resultam dos dados disponíveis, nomeadamente pelo baixo número de estudos e também pela ausência de comparação para indicadores considerados como críticos.

A qualidade da evidência submetida foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Esta classificação significa que a confiança nas estimativas de efeito é baixa e que o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Tabela 21. Avaliação da qualidade da evidência

a) número de eventos muito reduzido (imaturidade das estimativas); b) IC95% inclui valor nulo; c) ausência de ocultação em indicadores subjetivos; d) diferença inferior a MID; e) indicador sub-rogado não validado; f) eventos raros; g) análises não pré-especificadas

Outcomes	Risco de viés	Inconsistência	Comparação indireta	Imprecisão	Qualidade	Classificação outcomes	Nº estudos
Sobrevivência global	Grave ^a	NA	Não grave	Grave ^b	Baixa	Crítico	1
Qualidade de vida por escala validada	Grave ^c	NA	Não grave	Muito grave ^{b,d}	Baixa	Crítico	1
Sobrevivência livre de progressão bioquímica	Grave ^a	NA	Não grave	Grave ^b	Baixa	Importante	1
Sobrevivência livre de progressão imagiológica	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Importante	1
Tempo até progressão sintomática	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Importante	1
Taxa de castração (i.e. testosterona sérica <50 ng/dL)	Muito grave ^e	NA	Não grave	Não grave	Baixa	Importante	1
Eventos adversos globais	Muito grave ^{c, g}	NA	Não grave	Não grave	Baixa	Importante	1
Eventos adversos graves	Muito grave ^{e, f}	NA	Não grave	Não grave	Baixa	Crítico	1
Descontinuação da terapêutica por eventos adversos	Muito grave ^{e, f}	NA	Não grave	Não grave	Baixa	Crítico	1
Mortalidade atribuída a eventos adversos	Grave ^f	NA	Não grave	Não grave	Moderada	Crítico	1

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de relugolix para o “tratamento de doentes adultos com cancro da próstata avançado sensível a hormonas.”

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de relugolix numa única população [doentes adultos com cancro da próstata avançado sensível a hormonas], em que a intervenção era relugolix, e os comparadores eram inibidores LHRH.

Para suportar o benefício adicional na população de interesse o TAIM submeteu um estudo de fase 3 (estudo HERO) multicêntrico, randomizado, aberto, de grupos paralelos, de não inferioridade, para avaliar a segurança e a eficácia de relugolix vs. leuprorrelina, em homens com cancro da próstata avançado e ainda uma revisão sistemática da literatura e meta-análise em rede, devido à ausência de ensaios clínicos de comparação direta dos antagonistas da LHRH, para comparar indiretamente a eficácia aos 12 meses e a segurança no cancro da próstata avançado, avaliadas em ensaios clínicos aleatorizados, entre relugolix (120 mg) e degarrelix (todas as doses) através de uma rede de comparações com agonistas LHRH.

No estudo HERO os doentes foram aleatorizados numa razão 2:1 para receberem relugolix na dose de 360mg (3x120mg, dose de carga) no dia 1, seguido de 120mg, uma vez por dia por via oral vs. leuprorrelina (na dose de 22,5mg) por via subcutânea a cada três meses, durante 48 semanas.

A medida de resultado primária de eficácia foi a taxa de castração sustentada por 48 semanas (definida como a probabilidade cumulativa de supressão de testosterona < 50 ng/dL), tendo sido definidos dois critérios de avaliação distintos: Critério 1: probabilidade cumulativa na semana 48 de 90%, sendo que o limite inferior do IC 95% deve ser pelo menos de 90%; Critério 2: estabelecer a não inferioridade do relugolix face à leuprorrelina, sendo que a diferença entre os limite inferiores do IC 95% deve ser superior ou igual a -10%.

Observaram-se diferenças estatisticamente significativas na taxa de castração sustentada à semana 48 (diferença entre grupos à semana 48 de 7,9% (IC95% 4,1% a 11,8%, $p < 0,0001$)), sendo que estas diferenças devem ser interpretadas de forma cautelosa uma vez que se tratou de um ensaio de não

inferioridade, e na ocorrência de EA cardiovasculares, em doentes com história prévia de EA cardiovasculares major (comparação leuprorelina vs. relugolix, razão de chances: 5,8, IC95% 1,5 a 23,3), numa análise exploratória.

O relatório da revisão sistemática da literatura apresenta o PICO, os critérios de pesquisa detalhados, os métodos implementados para análise crítica dos estudos individuais, o fluxo dos estudos analisados (incluídos e excluídos, bem como o respetivo motivo) e também a lista de referências. É também apresentada a análise agregada da qualidade/risco de viés dos estudos incluídos. No entanto, não existem referências à análise do viés de publicação.

Relativamente à **meta-análise em rede**, foi submetido um relatório síntese. Não existe referência à avaliação da transitividade nem análise quantitativa da heterogeneidade pelo I^2 ou *Cochrane Q-Statistic*. Salienta-se ainda que, para além dos intervalos de confiança incluírem o valor nulo, estes são consideravelmente amplos, o que evidencia a incerteza das referidas estimativas.

A NMA tem algumas limitações que reduzem a qualidade da evidência, e que resultam dos dados disponíveis, nomeadamente pelo baixo número de estudos disponíveis e também pela ausência de comparação para indicadores considerados como críticos.

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na taxa de castração sustentada aos 12 meses (testosterona <50 ng/dL) (relugolix vs. agonista LHRH, razão de riscos 1,09, IC 95% 0,95 a 1,23; degarrelix vs. agonistas LHRH, razão de riscos 0,98, IC 95% 0,91 a 1,06).

De acordo com a meta-análise, o relugolix tem um perfil de segurança comparável ao degarrelix sem diferenças estatisticamente significativas nas taxas de eventos adversos (na comparação agonistas LHRH, relugolix (razão de riscos: 0,99, IC 95% 0,6 a 1,6) e degarrelix (razão de riscos: 1,1, IC 95% 0,75 a 1,35) e eventos adversos graves (relugolix (razão de riscos: 1,05, IC 95% 0,42 a 2,6) e degarrelix (razão de riscos: 0,72, IC95% 0,4 a 1,3).

Relativamente a eventos cardiovasculares, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre relugolix e degarrelix (na comparação com agonistas LHRH, relugolix (razão de riscos: 0,44, IC 95% 0,16 a 1,2) e degarrelix (razão de riscos: 0,74, IC 95% 0,37 a 1,52).

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de relugolix no “tratamento de doentes adultos com cancro da próstata avançado sensível a hormonas”.

Considera-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado face ao comparador inibidor LHRH. Contudo, observou-se o efeito benéfico do regime, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art.º 14.º, n.º 3, alínea b) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual. Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Na comparação direta de relugolix vs. agonistas LHRH (leuprorrelina) observaram-se diferenças estatisticamente significativas na taxa de castração sustentada à semana 48 (diferença entre grupos à semana 48 de 7,9% (IC95% 4,1% a 11,8%, $p < 0,0001$)), sendo que estas diferenças devem ser interpretadas de forma cautelosa uma vez que se tratou de um ensaio de não inferioridade, e na ocorrência de EA cardiovasculares, em doentes com história prévia de EA cardiovasculares major (comparação leuprorrelina vs. relugolix, razão de chances: 5,8, IC95% 1,5 a 23,3), numa análise exploratória.
- Na comparação indireta por meta-análise em rede que comparou relugolix vs. antagonistas GnRH (degarrelix) não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na taxa de castração sustentada aos 12 meses e na incidência de eventos adversos face a relugolix, sem dados comparativos para outras medidas de eficácia definidas como críticas no contexto da presente avaliação.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise comparativa de preços, entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica, tendo sido solicitado uma demonstração de vantagem económica face ao comparador selecionado, o que originou um pedido de redução de preço em relação ao inicialmente proposto, em sede de avaliação económica. O Titular da AIM não aceitou o preço máximo admissível resultante da avaliação económica, pelo que se procedeu ao arquivamento do pedido de comparticipação, conforme solicitado pelo mesmo.

11. Conclusões

Não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado face ao comparador inibidor LHRH. Contudo, o regime tem efeito benéfico pelo que se recomendou o seu financiamento, ao abrigo do art.º 14.º, n.º 3, alínea b) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

No entanto, em sede de avaliação económica, e após não ter demonstrado vantagem económica, o processo foi arquivado a pedido do Titular da AIM.

12. Referências bibliográficas

- 12.1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Relugolix). INFARMED IP. 16 de janeiro de 2023
- 12.2. Relatório Farmacoterapêutico, Relugolix (Orgovyx®) no tratamento do cancro da próstata hormonosensível avançado, Accord, janeiro 2023
- 12.3. CLINICAL STUDY REPORT MVT-601-3201, HERO: A Multinational Phase 3 Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men with Advanced Prostate Cancer, Myovant Sciences GmbH, 26 Mar 2020
- 12.4. Systematic literature review in androgen-sensitive advanced prostate cancer: evidence from observational studies, Study Protocol, Version 2.0: 24 February 2022
- 12.5. Reza Sari Motlagh, et al, The Efficacy and Safety of Relugolix Compared with Degarelix in Advanced Prostate Cancer Patients: A Network Meta-analysis of Randomized Trials, *EUROPEAN UROLOGY ONCOLOGY* 5 (2 0 2 2) 13 8 – 14 5
- 12.6. Klotz 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, *JOURNAL COMPILATION 2008 BJU INTERNATIONAL* | 102, 1531–1538 | doi:10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x
- 12.7. Sun et al, Efficacy and safety of degarelix in patients with prostate cancer: Results from a phase III study in China, *Asian Journal of Urology Volume 7, Issue 3, July 2020, Pages 301-308.*
- 12.8. Shore et al, Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer, *n engl j med* 382;23 nejm.org June 4, 2020
- 12.9. Ozono et al, Efficacy and safety of 3-month dosing regimen of degarelix in Japanese subjects with prostate cancer: A phase III study, *Cancer Science*. 2018;109:1920–1929.