

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ORGOVYX (RELUGOLIX)

Indicado no tratamento de doentes adultos com cancro da próstata avançado sensível a hormonas.

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

27/05/2025

DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO: 07/05/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): *Relugolix*

Nome do medicamento: *Orgovyx*

Apresentação: *30 comprimidos revestidos por película, doseados a 120 mg, n.º registo 5840566.*

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

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA INDEFERIDA: *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 *tratamento de doentes adultos com cancro da próstata avançado sensível a hormonas.*

Face ao comparador inibidor LHRH (Leuprorrelina, Degarrelix, Triptorrelina Goserrelina) o medicamento não demonstrou valor terapêutico acrescentado. 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 indeferimento do pedido de comparticipação a por decisão superior.

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 Subsaariana. 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 antígeno 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.

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, consequentemente, 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 hormonossensível, é recomendada a terapêutica de privação androgénica, uma vez que se encontra bem estabelecido o efeito da testosterona na potenciação do crescimento das células tumorais prostáticas.

Em Portugal, o tratamento do CaP avançado hormonossensível 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), hormonossensível, 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

Avaliou-se o benefício adicional de medicamento Orgovyx (relugolix) no tratamento de doentes adultos com cancro da próstata avançado sensível a hormonas.

A Tabela 1 mostra as populações, a intervenção, e os comparadores selecionados para avaliação de Relugolix.

Tabela 1. População e comparadores selecionados

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	Doentes adultos com cancro da próstata avançado sensível a hormonas.	Relugolix	Inibidor LHRH (Leuprorrelina Degarrelix Triptorrelina Goserrelina)	Habitualmente utilizados na prática clínica

Tabela 2. Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	O tratamento oral deve ser iniciado com uma dose de carga de 360 mg (três comprimidos) no primeiro dia, seguida de uma dose de 120 mg (um comprimido) uma vez por dia.
	Medicamento comparador	A castração médica com inibidor LHRH (agonista/antagonista LHRH) deve ser continuada sendo os agonistas LHRH administrados por via intramuscular/subcutânea a cada três ou a cada seis meses, e o antagonista LHRH administrado por via subcutânea mensalmente. Dagarrelis: 240 mg administradas sob a forma de duas injeções subcutâneas consecutivas de 120 mg cada; Dose de manutenção – administração mensal (80 mg administradas sob a forma de uma injeção subcutânea). A primeira dose de manutenção deve ser administrada um mês após a dose inicial. Leuprorrelina 7,5 mg é administrado mensalmente como uma única injeção subcutânea. A solução injetada forma um depósito sólido de libertação do medicamento e fornece uma libertação contínua de acetato de leuprorrelina por um período de um mês. Leuprorrelina 22,5 mg é administrado trimestralmente como uma única injeção subcutânea. A solução injetada forma um depósito sólido de libertação do medicamento e fornece uma libertação contínua de acetato de leuprorrelina por um período de três meses. Leuprorrelina 45 mg é administrado semestralmente como uma única injeção subcutânea. A solução injetada forma um depósito sólido de libertação do medicamento e fornece uma libertação contínua de acetato de leuprorrelina por um período de seis meses. Triptorrelina 3,75 mg: uma injeção intramuscular profunda cada 4 semanas (28 dias). Triptorrelina 11,25 mg: uma injeção intramuscular ou subcutânea cada três meses (12 semanas). Triptorrelina 22,5 mg: uma injeção intramuscular cada seis meses (24 semanas). Goserrelina 3,6 mg: um implante injetado por via subcutânea na parede abdominal anterior, de 28 em 28 dias. Se necessário pode usar-se anestesia local. Goserrelina 10,8 mg: um implante injetado por via subcutânea na parede abdominal anterior, de 3 em 3 meses.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidos encontram-se na Tabela 3. Classificou-se estas medidas de resultado por grau de importância em “críticas” e “importantes, mas não críticas”.

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), Revisão sistemática da literatura (RSL) e Meta-análise em rede (NMA).

O 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 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.

O estudo HERO e a meta-análise em rede foram consideradas relevantes para esta avaliação.

Estudo HERO

Estudo HERO, 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 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). Os doentes foram aleatorizados numa razão 2:1 para receberem relugolix na dose de 360mg (3x120 mg, dose de carga) no dia 1, seguido de 120 mg, uma vez por dia por via oral vs. leuprorrelina (na dose de 22,5 mg) 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 de relugolix face à leuprorrelina, sendo que a diferença entre os limites inferiores do IC 95% deve ser superior ou igual a -10%.

Desenho do estudo

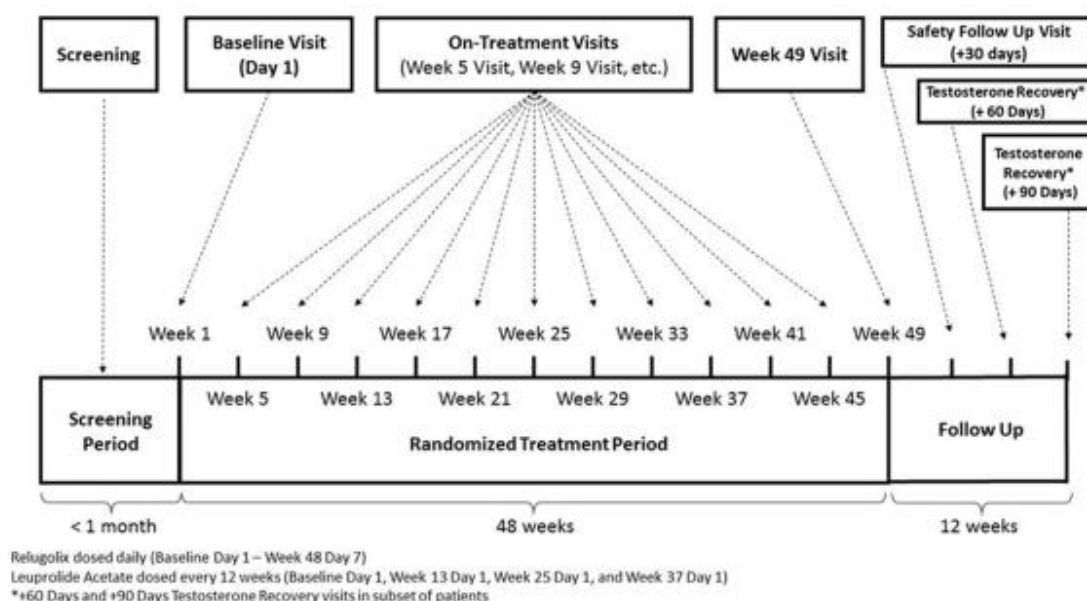


Figura 1. Desenho do estudo HERO

Crítérios 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 deviam ter completado o tratamento > 3 meses antes do *screening*, 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, alocação aos braços de tratamento, e ocultação

O estudo foi randomizado e aberto, pelo que não existir lugar a ocultação. O estatista 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 alocação foi realizada com recurso a *Interactive Voice/Web Response System* (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.

A aleatorização para tratamento com relugolix ou leuprorrelina foi estratificada do seguinte modo: região geográfica (Europa, América e Ásia/resto do mundo); presença de doença metastática (sim vs. não); idade (≤ 75 anos vs. > 75 anos).

Procedimentos

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.

Destaca-se ainda que 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}		
																Safety ^b	Testosterone Recovery	
Visit Name	Screening	Baseline Day 1	Day 4	Wk 2 ^a	Wk 3	Wk 5	Wk 9	Wk 13	Wk 17 and 21 113 and 141	Wk 25	Wk 29 and 33	Wk 37	Wk 41 and 45	Wk 49 ^e	Un-scheduled	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 ^c			
Study Drug Administration: Relugolix Once Daily		X	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 ^c			
Study Drug Administration: Leuprolide 3-M Depot		X						X		X		X			X ^c			
Phone call prior to visit and study drug accountability ^d						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ^c			
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 ^c	X	X	X
Weight, BMI	X	X						X		X				X	X ^c	X		
Height	X														X ^c			
12-lead ECG ^g	X	X				X		X		X				X	X ^c	X		
ECOG Performance Assessment	X	X								X				X	X ^c	X		
Complete Physical Exam and Visual Acuity ^h	X									X				X	X ^c			
Symptom Based Physical Exam		X				X	X	X	X		X	X	X		X ^c	X	X	X
Abdominopelvic CT or MRI and Bone Scan ⁱ	X														X ^c			
EuroQol EQ-5D-5L Health Questionnaire		X				X		X		X		X		X	X ^c	X	X	X
EORTC-QLQ-PR25 and EORTC-QLQ-C30 Quality of Life Questionnaires		X				X		X		X		X		X	X ^c	X	X	X
Adverse Events ^j	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ^c	X		
Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ^c	X	X	X
Hematology	X	X						X		X		X		X	X ^c	X		
Chemistry	X	X				X		X		X		X		X	X ^c	X		
Lipid & HbA1c ^k	X									X				X	X ^c	X		
PSA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ^c	X	X	X
Serum Testosterone	X	X	X	X	X	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^c	X	X	X
LH/FSH		X	X			X				X				X	X ^c	X	X	X
SHBG/DHT		X				X				X				X	X ^c			X
Blood Sample for Relugolix PK ^{m,n}		X ^{m,n}	X ⁿ	X ⁿ		X ^m	X ^m	X ^m	X ^m	X ^m	X ^m	X ^m	X ^m	X ^m	X ^c			
Blood Sample for DNA ^o		X													X ^c			
Health Status Survey ^p														X	X ^c			

Abbreviations: 3-M = 3-month; BMI = body mass index; CT = computed tomography; DHT = dihydrotestosterone; DNA = deoxyribonucleic acid; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; EOT = end of treatment; EuroQol EQ-5D-5L = European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FSH = follicle-stimulating hormone; HbA1c = hemoglobin A1c; LH = luteinizing hormone; MRI = magnetic resonance imaging; PK = pharmacokinetics; PSA = prostate-specific antigen; SHBG = sex hormone binding globulin

Medidas de resultado

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 limites 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 definidos outros indicadores secundários 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.

O indicador de segurança foi a ocorrência de eventos adversos emergentes com o tratamento.

Análise estatística

Foi planeado um tamanho amostral de 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 um nível de significância estatística bilateral de 0,05. Para o critério 2 de eficácia, a margem de não inferioridade de -10%, fornecia ao ensaio um poder de pelo menos 99%, com 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 para manter o erro de tipo I em 0,05.

As análises de eficácia foram realizadas na população com intenção de tratar modificada, que incluiu todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose de qualquer um dos medicamentos de estudo. A análise de segurança foi realizada na população de segurança, que incluiu todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose dos medicamentos de estudo.

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 com seguimento de pelo menos 30 dias após término do tratamento de estudo, e são esses os resultados apresentados para a avaliação.

Resultados

Fluxo de doentes

O estudo incluiu 934 doentes, foram randomizados 624 doentes no braço relugolix e 310 no braço leuprorrelina. 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.

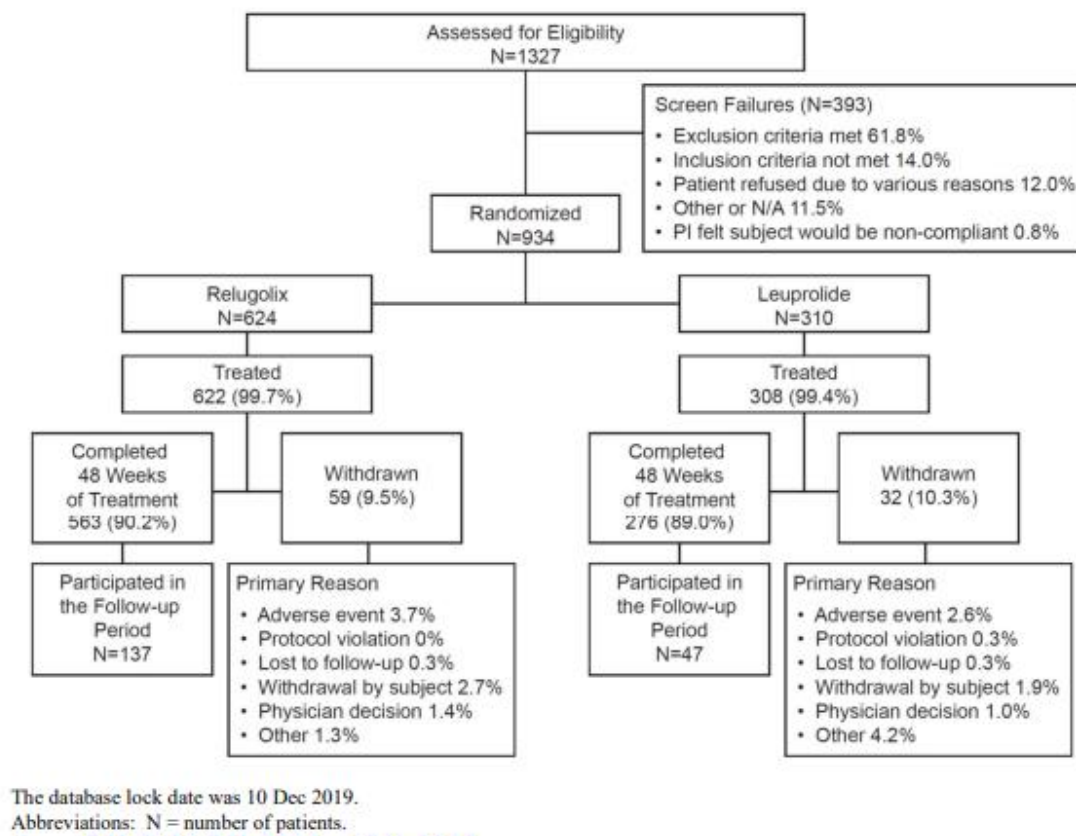


Figura 2. Fluxo de doentes no estudo HERO

Características basais dos doentes

A média de idades 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%). Relativamente ao estágio 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. A maioria dos homens completou o tratamento, mas cerca de 10% em ambos os braços terminaram precocemente a medicação.

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.

Tabela 5. Características demográficas dos doentes do estudo HERO

	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%)

The database lock date was 10 Dec 2019.

Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; mITT = modified intent-to-treat; N = number of patients in the treatment group; SD = standard deviation.

Percentages are based on the total number of patients in the modified intent-to-treat population for each treatment group or total.

Tabela 6. Características clínicas dos doentes do estudo HERO

	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

The database lock date was 10 Dec 2019.

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF = electronic case report form; Max = maximum;

Min = minimum; mITT = modified intent-to-treat; N = number of patients in the treatment group; PSA = prostate-stimulating hormone; SD = standard deviation.

Percentages are based on the total number of patients in the modified intent-to-treat population for each treatment group or total.

Eficácia

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 7. Estimativas de Kaplan-Meier 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	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Q1, Q3	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)

The database lock date was 10 Dec 2019.

Abbreviations: CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat; NE = not estimable; Q1 = 25th percentile; Q3 = 75th percentile.

Qualidade de vida

A avaliação da qualidade de vida foi uma medida exploratória, e não se verificaram diferenças entre grupos de tratamento na variação da pontuação do questionário EORTC-QLQ-C30, entre o basal e o final de seguimento. Relativamente à medida EORTC-QLQ-PR25, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre grupos no período de tratamento, destacando-se que se verificaram diferenças no subdomínio sintomas relacionados com a terapêutica endócrina no período de seguimento, nomeadamente aos 90 dias após término do tratamento (diferença média de -4,3, IC95% -8,0 a -1,0), no grupo de doentes incluídos no subestudo da fase de recuperação da testosterona, favorável a relugolix, e diferenças estatisticamente significativas no subdomínio incontinência, favorecendo o grupo leuprorrelina (diferença média de 5,4, IC95% 0,1 a 10,7). Nos restantes subdomínios (função sexual, atividade sexual, sintomas urinários e sintomas intestinais) e pontuação do questionário EuroQoL EQ-5D-5L, não se verificaram diferenças entre grupos de tratamento.

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

Esta foi a medida de resultado primária do estudo. 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 (IC95%, 94,9 a 97,9), em comparação com 88,8% dos doentes tratados com leuprorrelina (IC95%, 84,6 a 91,8, $p < 0,0001$).

A taxa de castração no grupo de relugolix foi determinada como não inferior à do grupo de leuprorrelina, com uma diferença de 7,9% (IC95%, 4,1 a 11,8%).

Tabela 8. Taxa de supressão sustentada da testosterona abaixo dos níveis de castração (< 50 ng/dL) - 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)	

Abbreviations: CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat.

^a95% CI in each treatment group was calculated by log-log transformation of survival function in each treatment group.

^b95% CI for treatment difference was calculated by linear transformation of the difference in survival function.

^cUnstratified test statistics via log-log transformation of the difference in survival function at a fixed time point was performed.

^dHazard ratio in comparison of relugolix to leuprolide was performed using Cox proportional hazard model.

The noninferiority margin for the difference from leuprolide was -10%.

As análises de subgrupo foram consistentes com a análise primária, verificando-se a não inferioridade de relugolix em todos os subgrupos, sem heterogeneidade significativa.

Tabela 9. 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)

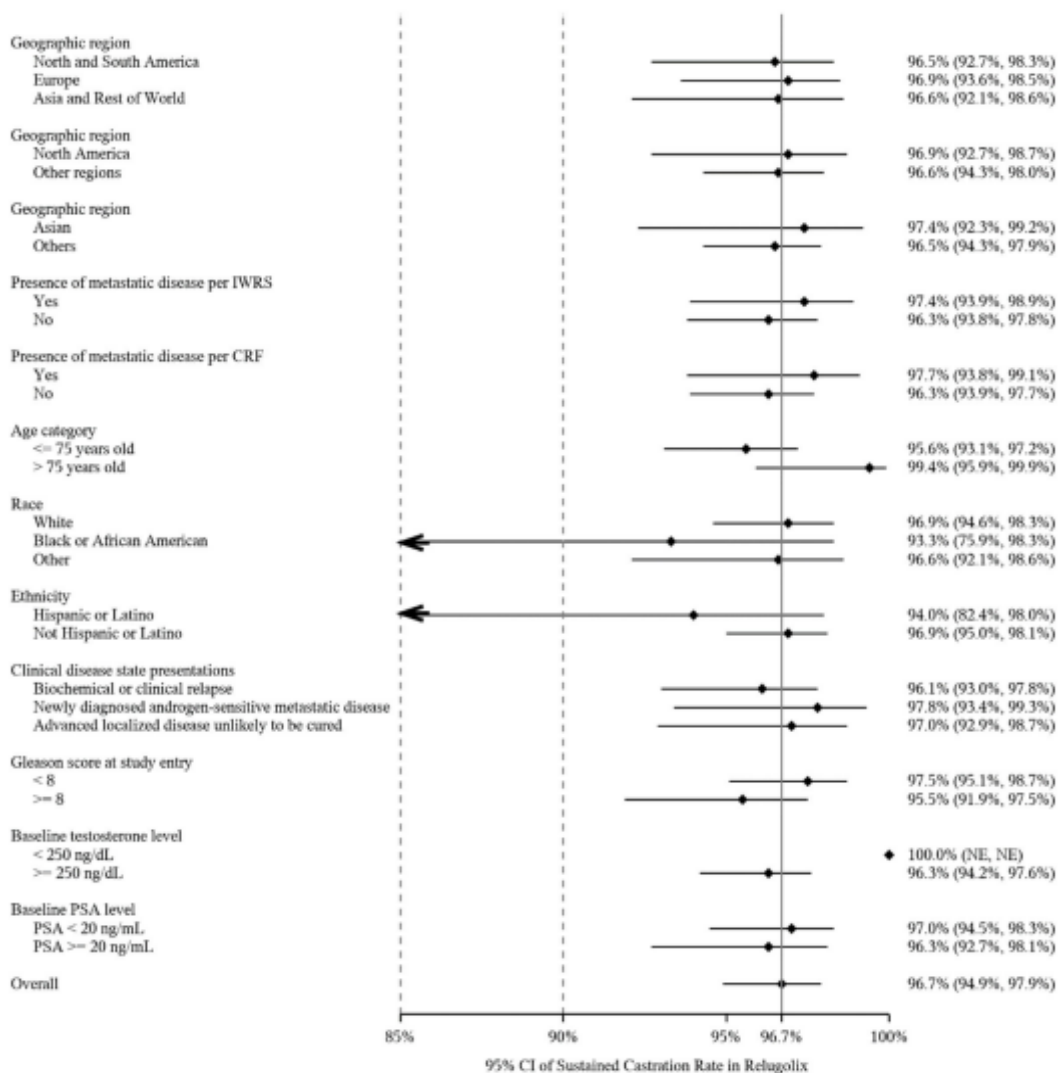
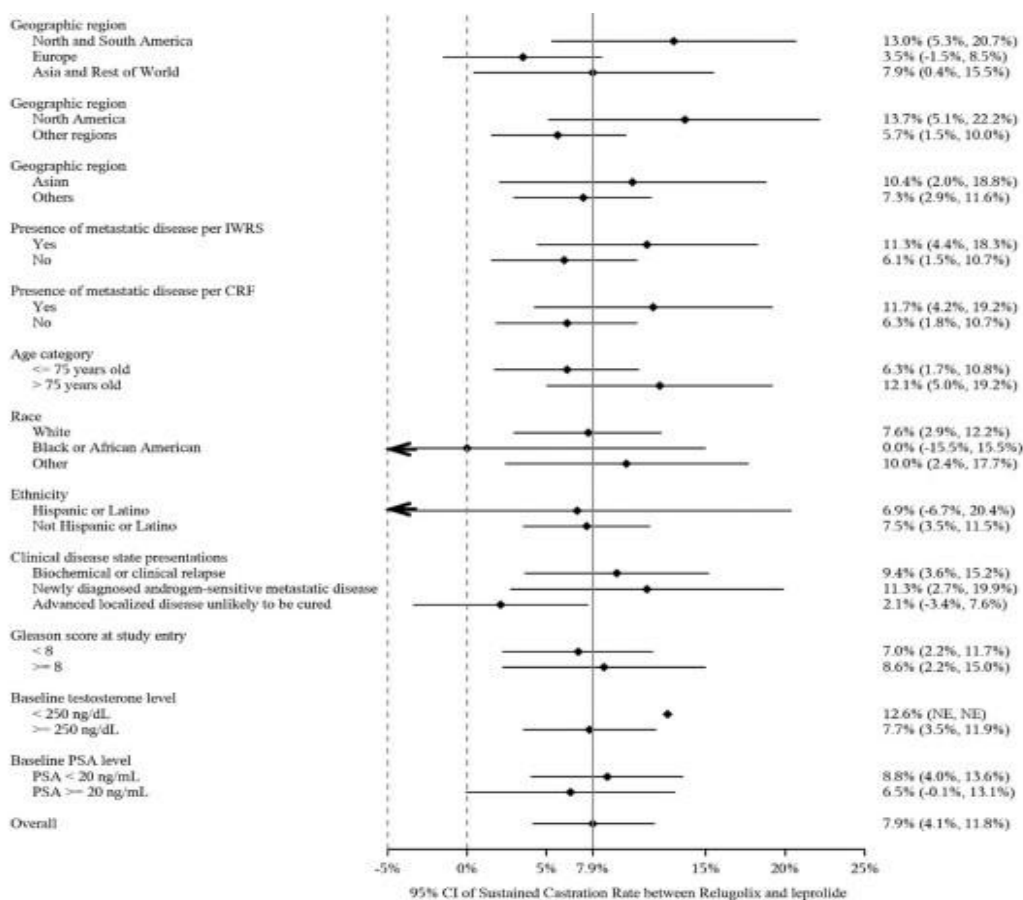


Tabela 10. Resultados da análise de subgrupos para a supressão sustentada da testosterona abaixo dos níveis de castração (Critério 2 de avaliação) no estudo HERO (população mITT)



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 11. Resumo das principais medidas de resultado secundárias - estudo 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

Adicionalmente, verificou-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.

Os níveis de testosterona no grupo relugolix (38 ng/dL) foram mantidos durante todo o tratamento, enquanto nos doentes com leuprorrelina ocorreu um aumento inicial, com um nível médio de testosterona de 625 ng/dL no Dia 4, antes da redução para níveis de castração no Dia 29. Assim, ao contrário dos agonistas LHRH, relugolix não está associado a picos iniciais de testosterona.

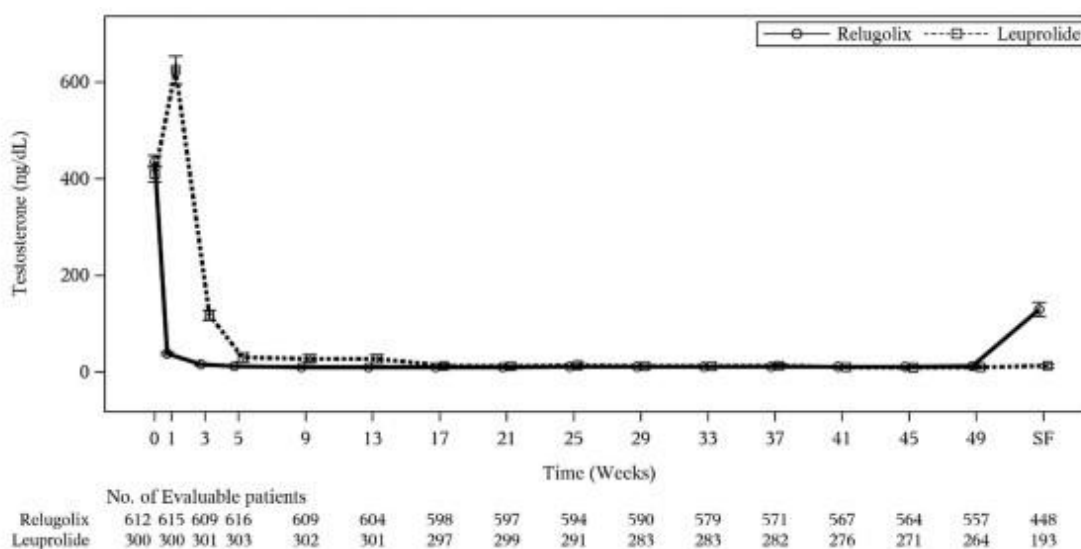


Figura 3. Média dos níveis de testosterona ao longo do tempo - estudo HERO

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).

Sobrevivência livre de progressão bioquímica

Esta foi uma medida exploratória do estudo. 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 braço relugolix foi de 89,31% (IC95% 86,52% a 91,55%) e de 89,50% no braço leuprorrelina (IC95% 85,39% a 92,50%), razão de riscos 0,993 (IC95% 0,646 a 1,527, p=0,986), não se verificando assim diferenças estatisticamente significativas.

Tempo até progressão sintomática

Esta medida não foi avaliada

Sobrevivência livre de progressão imagiológica

Esta medida não foi avaliada.

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. Resultados das medidas 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%)

The database lock date was 10 Dec 2019.

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients in the treatment group; n=number of patients with specified AE.

AE grades were evaluated based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03.

Related AEs were rated by the investigators as possibly or probably related to study drug.

Patients with multiple events were counted once.

Eventos adversos

A incidência global de eventos adversos foi consistente em todos os grupos de tratamento, com pelo menos um evento adverso notificado em 578 doentes (92,9%) no grupo relugolix e 288 doentes (93,5%) no grupo leuprorrelina.

a. Relativamente à ocorrência de EA relacionados com o tratamento de estudo, não se verificaram diferenças expressivas entre os grupos. A generalidade dos EA tiveram semelhante incidência em ambos os grupos, exceto diarreia (12,2% e 6,8% nos braços relugolix e leuprorrelina, respetivamente).

Tabela 13. Eventos adversos relacionados ao 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%)

The database lock date was 10 Dec 2019.

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with specified AE.

Eventos adversos graves

Relativamente a EA graves, verificaram-se em 76 doentes (12,2%) no grupo relugolix e 47 doentes (15,3%) no grupo leuprorrelina.

Descontinuação por eventos adversos

A descontinuação do tratamento por EA ocorreu em 23 doentes (3,7%) no grupo relugolix e em oito doentes (2,6%) no grupo leuprorrelina.

Mortalidade por eventos adversos

Adicionalmente, ocorreu morte por eventos adversos em sete doentes (1,1%) no grupo relugolix e em nove (2,9%) no grupo leuprorrelina.

Eventos cardiovasculares

Foi realizada uma análise exploratória relativa à incidência de EA cardiovasculares, com registo de ocorrência em 24 doentes (3,9%) no grupo relugolix e em 22 doentes (7,1%) no grupo leuprorrelina.

Verificaram-se EA cardiovasculares, maior, em 18 doentes (2,9%) no grupo relugolix e em 19 doentes (6,2%) no grupo leuprorrelina. Em doentes com história prévia de EA cardiovascular *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, IC95% 1,5 a 23,3).

No entanto, destaca-se que 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.

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

Pertencendo relugolix à mesma classe terapêutica de degarelix, 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 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 identificação de ensaios concluídos, mas ainda sem artigos publicados.

CrITÉRIOS de inclusão e exclusão da RSL

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

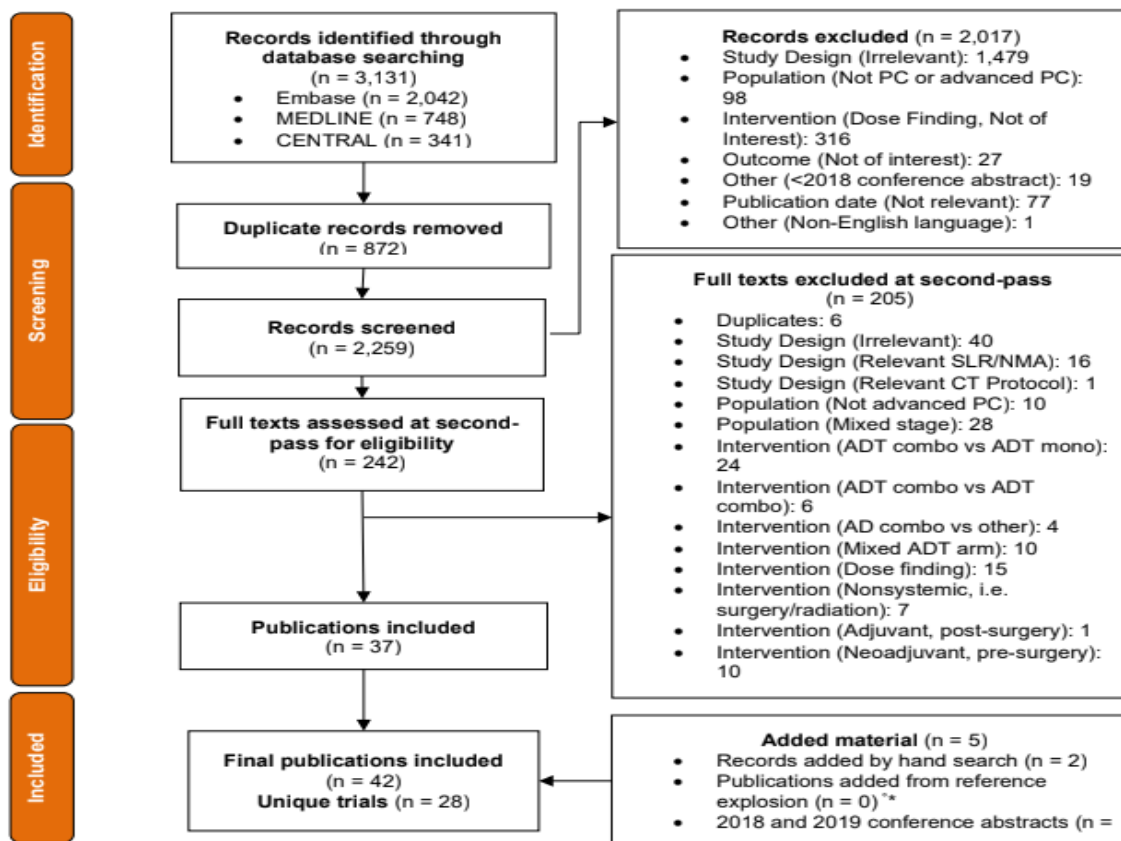
Tabela 14. Critérios de inclusão e exclusão dos estudos na RSL (PICO)

	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Adult men (≥ 18 years old) with androgen-sensitive, advanced prostate cancer (PC)	Adult men without advanced PC ¹
Interventions²	GnRH/LHRH antagonists: - Relugolix (Orgovyx and Relumina) - Degarelix (Firmagon) GnRH/LHRH agonists: - 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	- Any intervention of interest - Placebo or best supportive care (BSC) - Any treatment that facilitates an indirect comparison (e.g. orchiectomy, anti-androgen monotherapy)	No comparator of interest evaluated
Outcomes³	Efficacy, e.g.: - Testosterone suppression to (different) castration levels - PSA response rates/levels - FSH suppression - Time to castration resistance - Testosterone recovery after discontinuation - Overall survival Safety, e.g.: - Cardiovascular events/event rates - Serious adverse events - Any adverse events of interest³ (e.g. injection site reaction, cardiovascular events) - Discontinuations due to adverse events Other, e.g.: - Health-related quality of life	No potential outcomes of interest reported
Study design	- Randomised controlled trials (RCTs) and open-label extensions (OLE) - Systematic literature reviews and meta-analyses (for hand-searching of references only)	- Animal or in vitro studies - Case series/case studies - Editorials, commentary, letters, narrative reviews - Pharmacokinetic or pharmacodynamics studies
Language	English-language publications	Non-English language publications

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 identificadas 3.131 citações, das quais 242 avaliadas pelo texto completo. Identificaram-se 48 estudos, e após remoção de duplicações, 26 estudos eram potencialmente elegíveis para a realização de comparações indiretas.



Abbreviations: ADT = androgen deprivation therapy; PC = prostate cancer
Refer to Appendix B for a breakdown of numbers between the original SLR and the update
*Criteria added in SLR update to capture all studies before the date restriction

Figura 4. Diagrama de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática

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.

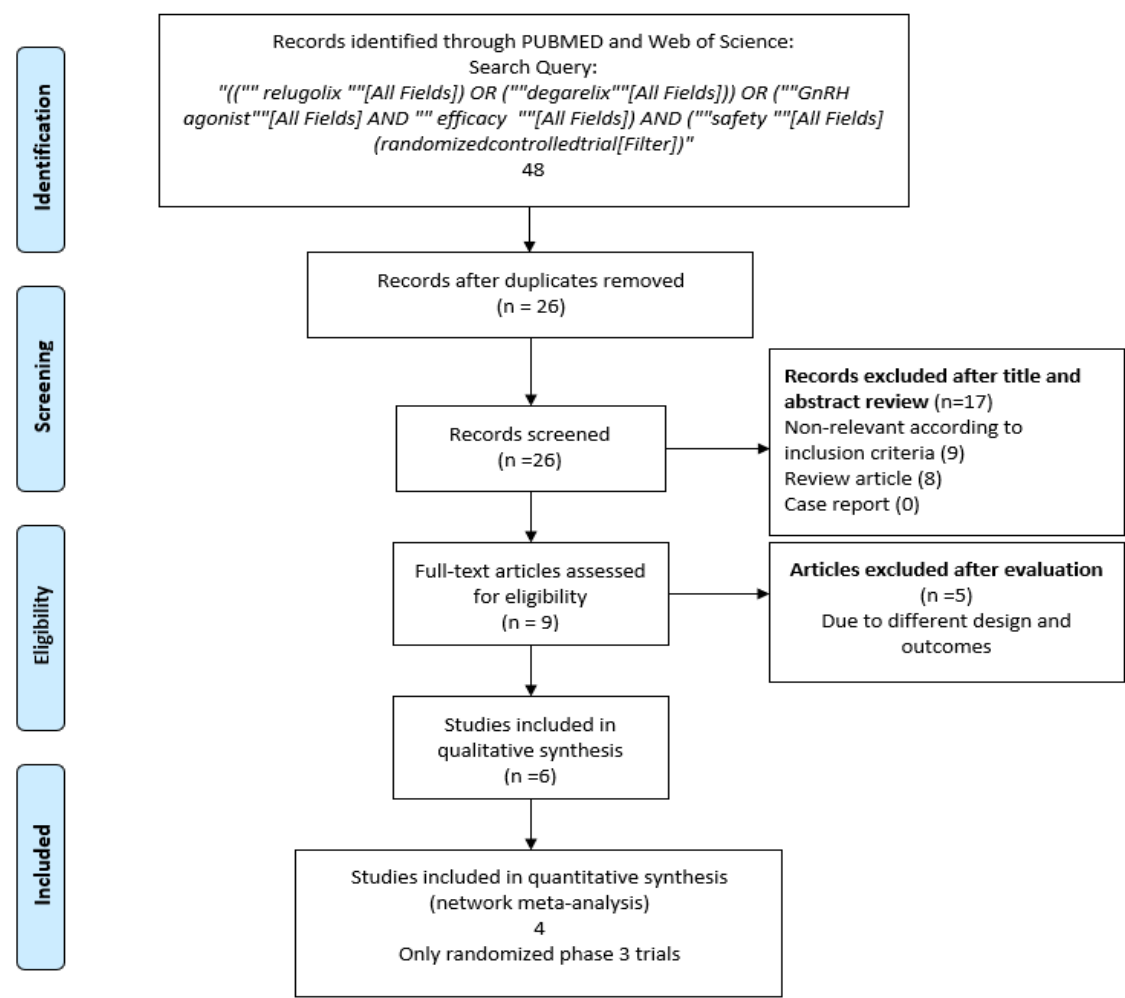


Figura 5. Diagrama da seleção de estudos para a meta-análise em rede

Meta-análise em rede (NMA)

Rede de evidência

A Figura 5. apresenta a rede de evidência, que incluía 4 estudos.

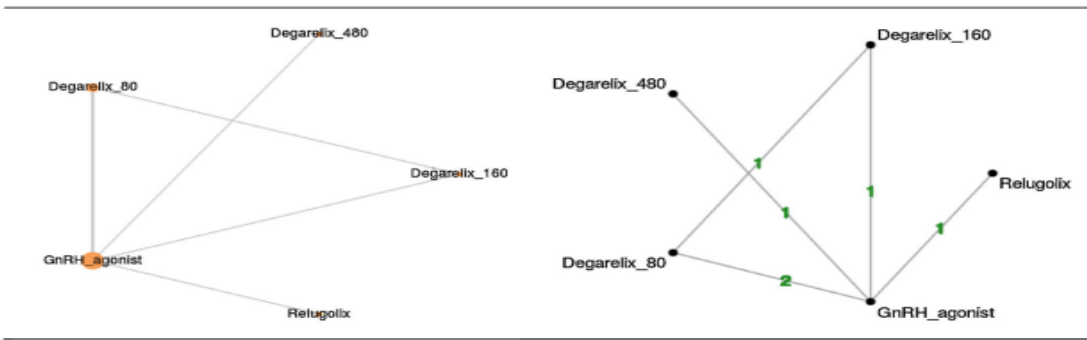


Figura 6. Rede de evidência (n=4)

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

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 I^2 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 7. Risco de viés dos estudos incluídos na meta-análise em rede.

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 6), 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, Naïve 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
					testosterone level >1.5 ng/mL, and life expectancy of >1 year		
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)	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.

Alocação oculta e ocultação

Todos os estudos eram abertos.

Tamanho da amostra

b. Foram incluídos 2059 doentes, o tamanho da amostra em cada estudo variou entre 234 doentes (Ozono et al. 2018 NCT01964170) ⁶ e 930 (Shore et al. 2020 HERO trial).

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 44,4 ng/dL e o nível de PSA ≥2ng/mL. O estudo de Ozono et al. só incluiu doentes japoneses e o estudo de Sun et al. 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, IC95% 0,95 a 1,23; degarelix vs. agonistas LHRH, razão de riscos 0,98, IC95% 0,91 a 1,06).

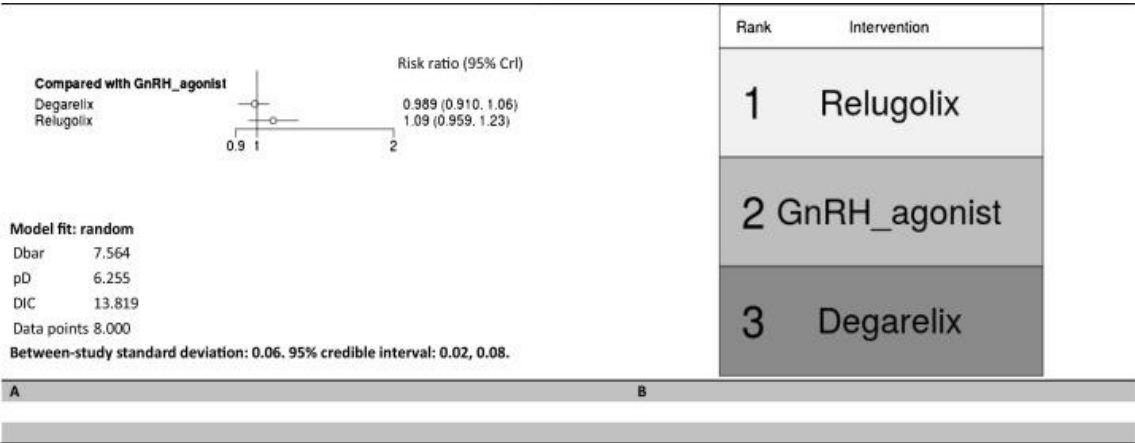


Figura 8. Efeito relativo na taxa de castração sustentada aos 12 meses (testosterona < 50 ng/dL) de relugolix e degarelix vs. agonistas LHRH

Fonte: Extraído de referência 5

Eventos adversos globais e eventos adversos graves

De acordo com a meta-análise, 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, IC95% 0,6 a 1,6) e degarelix (razão de riscos: 1,1, IC95% 0,75 a 1,35) e eventos adversos graves, relugolix (razão de riscos: 1,05, IC95% 0,42 a 2,6) e degarelix (razão de riscos: 0,72, IC95% 0,4 a 1,3).

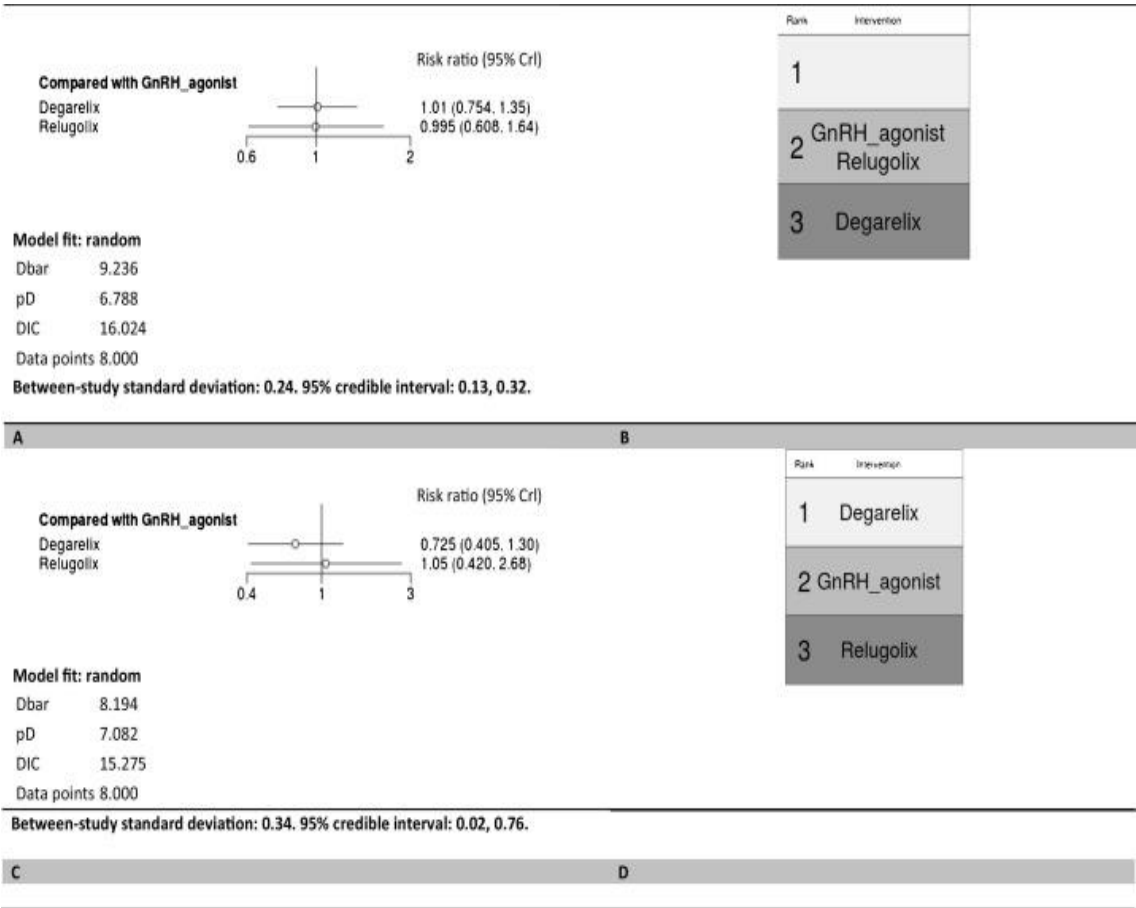


Figura 9. Efeito relativo na taxa de eventos adversos e eventos adversos graves de relugolix e degarelix vs. agonistas LHRH

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).

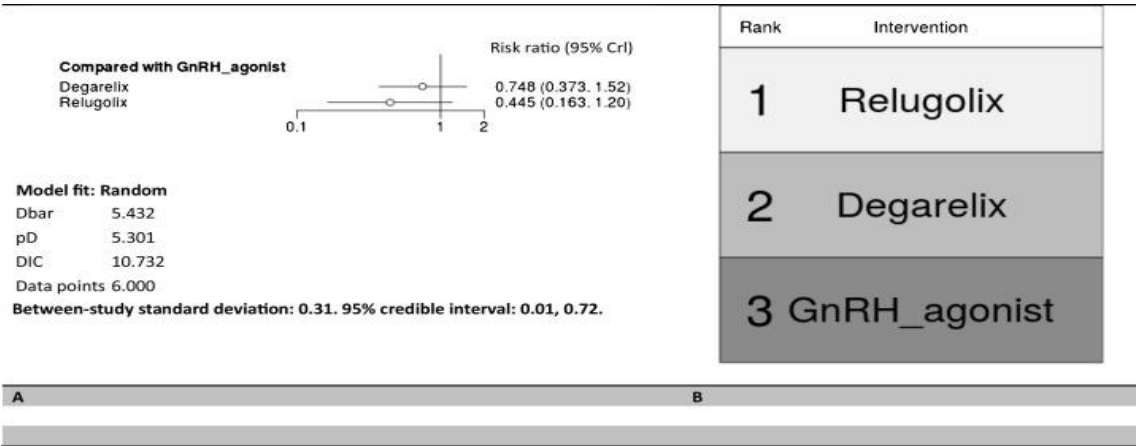


Figura 10. Efeito relativo na taxa de eventos cardiovasculares de relugolix e degarrelix vs. agonistas LHRH

6. Avaliação da evidência por *outcome*

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

Comparação direta - relugolix vs. leuprorrelina.

Tabela 17. Benefício adicional por medida de resultado - estudo HERO						
Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo	Exequibilidade da comparação
Sobrevivência global	9	Relugolix	Leuprorrelina	Não provado	Sem diferença estatística	
Qualidade de vida por escala validada	9	Relugolix	Leuprorrelina	Não provado	Sem diferença estatística	
Sobrevivência livre de progressão bioquímica	6	Relugolix	Leuprorrelina	Não provado	Sem diferença estatística	
Sobrevivência livre de progressão imagiológica	6	Relugolix	Leuprorrelina	Não provado	Não avaliado	Não aplicável
Tempo até progressão sintomática	6	Relugolix	Leuprorrelina	Não provado	Não avaliado	Não aplicável
Taxa de castração (i.e., testosterona sérica <50 ng/dL)	5	Relugolix	Leuprorrelina	Demonstrado		
Mortalidade por eventos adversos	9	Relugolix	Leuprorrelina	Não provado	Sem diferença estatística	
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Relugolix	Leuprorrelina	Não provado	Sem diferença estatística	
Eventos adversos graves	7	Relugolix	Leuprorrelina	Não provado	Sem diferença estatística	
Eventos adversos	5	Relugolix	Leuprorrelina	Não provado	Sem diferença estatística	

Comparação indireta - relugolix vs. degarrelix**Tabela 18. Benefício adicional por medida de resultado – comparação indireta NMA**

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo	Exequibilidade da comparação
Sobrevivência global	9	Relugolix	Degarrelix	Não provado	Não avaliado	Não aplicável
Qualidade de vida por escala validada	9	Relugolix	Degarrelix	Não provado	Não avaliado	Não aplicável
Sobrevivência livre de progressão bioquímica	6	Relugolix	Degarrelix	Não provado	Não avaliado	Não aplicável
Sobrevivência livre de progressão imagiológica	6	Relugolix	Degarrelix	Não provado	Não avaliado	Não aplicável
Tempo até progressão sintomática	6	Relugolix	Degarrelix	Não provado	Não avaliado	Não aplicável
Taxa de castração (i.e., testosterona sérica <50 ng/dL)	5	Relugolix	Degarrelix	Não provado	Sem diferença estatística	
Mortalidade por eventos adversos	9	Relugolix	Degarrelix	Não provado	Não avaliado	Não aplicável
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Relugolix	Degarrelix	Não provado	Não avaliado	Não aplicável
Eventos adversos graves	7	Relugolix	Degarrelix	Não provado	Sem diferença estatística	
Eventos adversos	5	Relugolix	Degarrelix	Não provado	Sem diferença estatística	

7. Qualidade da evidência submetida

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

Comparação direta relugolix vs. leuprorrelina (estudo HERO)

Foi avaliado o risco de viés (Tabela 19) e a qualidade da evidência do estudo HERO (Tabela 20).

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 20).

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 19. Avaliação do risco de viés do estudo HERO

	Risco de viés					
Estudos	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. degarelix (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 7). 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 20. Avaliação da qualidade da evidência

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 ^{c, f}	NA	Não grave	Não grave	Baixa	Crítico	1
Descontinuação da terapêutica por eventos adversos	Muito grave ^{c, f}	NA	Não grave	Não grave	Baixa	Crítico	1
Mortalidade atribuída a eventos adversos	Grave ^f	NA	Não grave	Não grave	Moderada	Crítico	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema no domínio respetivo

a) número de eventos muito reduzido (imaturidade das estimativas) b) intervalo de confiança inclui o valor nulo/medida exploratória; c) estudo aberto Intervalo confiança a 95% inclui o valor nulo/medida de resultado exploratória; d) diferença inferior a MID; e) indicador sub-rogado não validado; f) eventos raros; g) análises não pré-especificada

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado 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 (leuprorrelina, degarrelix, triptorrelina e goserrelina).

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

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). Os doentes foram aleatorizados numa razão 2:1 para receberem relugolix na dose de 360mg (3x120 mg, dose de carga) no Dia 1, seguido de 120 mg, uma vez por dia por via oral vs. leuprorrelina (na dose de 22,5 mg) por via subcutânea a cada três meses, durante 48 semanas.

A aleatorização para tratamento com relugolix ou leuprorrelina foi estratificada do seguinte modo: região geográfica (Europa, América e Ásia/resto do mundo); presença de doença metastática (sim vs. não); idade (≤ 75 anos vs. > 75 anos).

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 deviam ter completado o tratamento >3 meses antes do screening, 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.

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 limites inferiores do IC 95% deve ser superior ou igual a -10%.

O estudo incluiu 934 doentes, foram randomizados 624 doentes no braço relugolix e 310 no braço leuprorrelina. 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%).

Relativamente à sobrevivência global, medida de resultado crítica 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 grupo relugolix foi de 0,989 (IC95% 0,976 a 0,995) e de 0,974 (IC95% 0,949 a 0,987) no grupo leuprorrelina (razão de riscos 0,596, IC95% 0,257 a 1,379), não se verificando diferenças estatisticamente significativas. Adicionalmente, destaca-se que a SG foi definida como um indicador exploratório e que se verifica uma imaturidade importante da estimativa (ocorrência de 3,4% dos eventos, o efeito real pode ser consideravelmente diferente da estimativa de efeito), pelo que os resultados do efeito do tratamento são difíceis de valorizar.

A avaliação da qualidade de vida foi uma medida exploratória, e não se verificaram diferenças entre grupos de tratamento na pontuação da escala EuroQoL EQ-5D-5L.

A taxa de castração (i.e., testosterona sérica <50 ng/dL) foi a medida de resultado primária do estudo. 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 (IC95%, 94,9 a 97,9), em comparação com 88,8% dos doentes tratados com leuprorrelina (IC95%, 84,6 a 91,8, $p<0,0001$). A taxa de castração no grupo de relugolix foi determinada não inferior e também superior à do grupo de

leuprorrelina, com uma diferença de 7,9% (IC95%, 4,1 a 11,8%). Verificou-se também superioridade em algumas medidas de avaliação secundárias, 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 ($p=0,002$).

A sobrevivência livre de progressão bioquímica foi uma medida exploratória do estudo. 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 braço relugolix foi de 89,31% (IC95% 86,52% a 91,55%) e de 89,50% no braço leuprorrelina (IC95% 85,39% a 92,50%), razão de riscos 0,993 (IC95% 0,646 a 1,527, $p=0,986$), não se verificando assim diferenças estatisticamente significativas. Verifica-se uma imaturidade importante da estimativa para esta medida (ocorrência de 10,1% dos eventos, pelo que o efeito real pode ser consideravelmente diferente da estimativa de efeito), e os resultados são difíceis de valorizar.

No que respeita às medidas de segurança avaliadas, relugolix foi bem tolerado e o perfil de segurança foi semelhante à leuprorrelina.

Foi realizada uma análise exploratória relativa à incidência de EA cardiovasculares, com registo de ocorrência em 24 doentes (3,9%) no grupo relugolix e em 22 doentes (7,1%) no grupo leuprorrelina. Verificaram-se 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 cardiovascular 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, IC95% 1,5 a 23,3). No entanto, destacar que 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.

Submeteu 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 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.

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) para relugolix vs. degarrelix, razão de riscos 1,09, IC95% 0,95 a 1,23.

De acordo com a meta-análise, relugolix apresenta 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, IC95% 0,6 a 1,6) e degarrelix (razão de riscos: 1,1, IC95% 0,75 a 1,35) e eventos adversos graves (relugolix (razão de riscos: 1,05, IC95% 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, IC95% 0,16 a 1,2) e degarrelix (razão de riscos: 0,74, IC95% 0,37 a 1,52).

9. Valor terapêutico acrescentado

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

Concluiu-se que, não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado face ao comparador inibidor LHRH (Leuprorrelina, Degarrelix, Triptorrelina Goserrelina). Contudo, a Comissão ficou convencida do

Orgovyx (relugolix)

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.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

Comparação direta, relugolix vs. leuprorrelina:

No estudo HERO de fase 3, 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, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa 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 por se tratar de um indicador sub-rogado, e na ocorrência de eventos adversos (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.

Comparação indireta relugolix vs. degarelix:

Na meta-análise em rede que comparou indiretamente relugolix (120 mg) e degarelix (todas as doses) através de uma rede de comparações com agonistas LHRH, 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, IC95% 0,95 a 1,23; degarelix vs. agonistas LHRH, razão de riscos 0,98, IC95% 0,91 a 1,06);

Relugolix apresenta um perfil de segurança comparável ao degarelix sem diferenças estatisticamente significativas nas taxas de eventos adversos;

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, IC95% 0,16 a 1,2) e degarelix (razão de riscos: 0,74, IC95% 0,37 a 1,52)).

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. Em sede de avaliação económica, foi comunicado um pedido de redução de preço em relação ao inicialmente proposto. O Titular da AIM não aceitou o preço máximo admissível resultante da avaliação económica, pelo que se procedeu ao indeferimento do pedido de comparticipação a por decisão superior.

11. Conclusões

Não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado face ao comparador selecionado. 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 indeferido por decisão superior.