

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
IPT-217/V1/19012024

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de relugolix (Orgovyx®) en cáncer de próstata hormonosensible avanzado

Fecha de publicación: 19 de enero de 2024

## Índice

Introducción.....	1
Relugolix (Orgovyx®) (14).....	3
Farmacología.....	3
Eficacia (14, 15).....	4
Análisis primario.....	5
Análisis final.....	6
Resultados.....	7
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	9
Seguridad.....	12
Valoración del beneficio clínico.....	14
Discusión.....	16
Conclusión.....	23
Grupo de expertos.....	25
Anexo.....	26
Referencias.....	32

## Introducción

El cáncer de próstata (CP) es el tumor maligno urogenital más frecuente en varones. Es el segundo tipo de cáncer más frecuente y la quinta causa de muerte en varones en 2020, con 1,4 millones de casos nuevos y alrededor de 375.000 muertes en todo el mundo. En Europa occidental ha presentado en 2020 una incidencia ajustada por edad de 77,6/100.000 habitantes, con una mortalidad de 9,8/100.000 habitantes (1). En España la incidencia estimada en 2022 fue de 30.884 casos nuevos, con una mortalidad de 5.922 casos en 2020. Según los datos presentados en el informe anual de las cifras del cáncer en España 2023, los cánceres más frecuentes diagnosticados en hombres en España en 2023, al igual que en 2022, serán los de próstata (29.002), colon y recto (26.357), pulmón (22.266) y vejiga urinaria (17.731). Se estima una prevalencia de cáncer a 5 años del diagnóstico de más de 450.000 casos en España, (2) siendo los cánceres más prevalentes en varones el cáncer de próstata, con 122.025 casos, el de vejiga urinaria, el colorrectal (3,4). Desde 2011 se ha observado un incremento del 4% al 6% anual en el diagnóstico de casos de cáncer de próstata en estadio avanzado, incrementándose la proporción de diagnóstico de estos casos del 3,9% al 8,2% en la última década (5).



A pesar de este incremento en el número de casos en estadio avanzado, la mayor parte de los casos son diagnosticados en estadios tempranos, en los cuales la posibilidad de instaurar un tratamiento radical curativo es elevada (5,6). Así, se estima que hoy en día sólo en torno a un 5% de media de los pacientes se presenta en fase metastásica en el momento del diagnóstico. Se estima que hasta un 30% desarrollarán enfermedad metastásica en algún momento de la evolución de la enfermedad (4).

El cáncer de próstata avanzado sin tratamiento hormonal previo se denomina cáncer de próstata hormonosensible (CPHS) y se ha subdividido, de forma clásica, en dos estados de la enfermedad: la recidiva bioquímica (tras un tratamiento previo radical a nivel local) y el cáncer de próstata tradicional M1 o metastásico (bien tras un tratamiento previo radical a nivel local (metacrónico o recurrente), bien de debut (síncronico) (7).

El tratamiento establecido para el CPHS pivota entorno a la supresión del eje andrógeno-receptor (anulación de la producción de testosterona mediante la castración farmacológica o quirúrgica). La terapia hormonal basada en la deprivación androgénica es desde hace décadas la primera línea de tratamiento en el cáncer de próstata avanzado. Los fármacos más usados son aquellos que actúan sobre la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Estos incluyen por una parte a los análogos de la GnRH (leuprorelina/leuporelina, goserelina y triptorelina) que son los más comúnmente prescritos en nuestro entorno y por otra a los antagonistas de la GnRH como degarelix o relugolix (éste último objeto del presente IPT).

La administración inicial de agonistas de la GnRH produce un aumento agudo de la hormona luteinizante (LH), la hormona foliculoestimulante (FSH) y la testosterona, en las primeras 1-3 semanas (8). Este aumento de testosterona puede provocar una exacerbación de los síntomas clínicos ("flare"), con dolor óseo, compresión de la médula espinal, obstrucción ureteral y retención urinaria. Sin embargo, la exposición prolongada a un agonista de la GnRH acaba por desensibilizar el receptor hipofisario y suprime la producción de LH y FSH y, en consecuencia, la producción testicular de testosterona, aunque la FSH nunca se suprime por completo. En este contexto, las guías actuales recomiendan la combinación con un medicamento antiandrogénico (como bicalutamida, flutamida, nilutamida en primera línea de tratamiento), realizando lo que se denomina un bloqueo androgénico completo (BAC) durante las primeras semanas de tratamiento.

Por el contrario, los antagonistas de GnRH, producen un bloqueo directo e inmediato de los receptores hipofisarios GnRH/LHRH, con lo que se consigue una rápida supresión de la testosterona y no se asocian con un aumento de testosterona al inicio del tratamiento (9).

En la mayoría de los pacientes la castración química con un modulador de la GnRH con o sin antiandrogénico, induce una disminución apropiada de los niveles de PSA, un alivio de los síntomas y la regresión temporal del tumor (10).

En los últimos años (11) se han desarrollado nuevos inhibidores potentes de la señalización de receptores androgénicos, como la enzalutamida, la apalutamida o la darolutamida, que además de bloquear dicho receptor inhiben su translocación nuclear y la transcripción (12).

De acuerdo con las guías clínicas actuales, en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo, o localmente avanzado, se recomienda radioterapia en combinación con deprivación androgénica. Además, en pacientes seleccionados se puede valorar la opción de cirugía. Tras la prostatectomía radical, debe controlarse el nivel sérico de PSA de los pacientes. En caso de presentar recaída bioquímica (PSA) exclusiva, sin evidencia de metástasis, se debe valorar radioterapia de rescate, a la cual podrá asociarse deprivación androgénica..

En pacientes con CPHS metastásico (CPHSm) con elevado volumen tumoral, el tratamiento antiandrogénico con moduladores de GnRH debe combinarse con docetaxel, abiraterona (si bien la combinación de docetaxel con abiraterona es, por el momento, "off-label"), enzalutamida, apalutamida o bien la combinación de docetaxel con abiraterona o darolutamida (nivel de evidencia IA). En pacientes con CPHSm con bajo volumen tumoral, se recomienda combinar el tratamiento antiandrogénico con GnRH con radioterapia a nivel local (nivel de evidencia IB) (4,13).

Relugolix es un antagonista no peptídico de GnRH. En el presente IPT se analiza relugolix en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata hormonosensible avanzado. Las opciones previamente mencionadas de tratamiento para deprivación androgénica con sus características principales pueden encontrarse en el anexo 1, tabla 1.

## Relugolix (Orgovyx®) (14)

Relugolix (Orgovyx®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata hormonosensible avanzado, a dosis de 120 mg.

Relugolix está indicado también, en combinación a dosis fijas con estradiol y acetato de noretisterona (Ryeqo®, a dosis de 40 mg de relugolix, 1 mg de estradiol (como hemihidrato) y 0,5 mg de acetato de noretisterona), para el tratamiento de los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva.

## Farmacología

Relugolix es un antagonista del receptor de la GnRH no peptídico que se une de forma competitiva a GnRH en la hipófisis anterior, impidiendo que los receptores de la GnRH se unan y señalicen la secreción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH). Como consecuencia, se reduce la producción de testosterona de los testículos. En seres humanos, las concentraciones de FSH y LH disminuyen rápidamente al iniciar el tratamiento con relugolix y las concentraciones de testosterona se reducen por debajo de las concentraciones fisiológicas. El tratamiento no se asocia a los aumentos iniciales de las concentraciones de FSH y LH y, posteriormente, de testosterona ("flare") observados al iniciar el tratamiento con un análogo de la GnRH. Después de la interrupción del tratamiento, las concentraciones de hormonas hipofisarias y gonadales regresan a las concentraciones fisiológicas.

El tratamiento con relugolix se debe iniciar con una dosis de carga de 360 mg (tres comprimidos) el primer día, seguida de una dosis de 120 mg (un comprimido) una vez al día aproximadamente a la misma hora todos los días. La absorción de relugolix tras la administración por vía oral se ve mediada principalmente por la glucoproteína P (gp-P) intestinal, de la que relugolix es un sustrato. Después de la administración oral, relugolix se absorbe rápidamente y alcanza una concentración cuantificable 0,5 horas después de la administración, seguida de uno o más picos de absorción posteriores. La mediana (intervalo) de tiempo hasta la  $C_{máx}$  ( $t_{máx}$ ) de relugolix es de 2,25 horas (0,5 a 5,0 horas). La biodisponibilidad absoluta de relugolix es del 11,6 %.

La acumulación de la exposición a relugolix tras la administración una vez al día de una dosis de 120 mg de relugolix es aproximadamente el doble. Tras la administración de relugolix una vez al día después de una dosis de carga de 360 mg el primer día de administración, relugolix alcanza el estado estacionario el día 7.

Una vez absorbido, aproximadamente el 19 % de relugolix se elimina como principio activo inalterado en la orina y aproximadamente el 80 % se elimina a través de diferentes vías de biotransformación, incluidos CYP3A y CYP2C8 y otras vías metabólicas menores, con una contribución menor de la secreción biliar del medicamento inalterado y/o de los metabolitos.

Los estudios in vitro indican que las principales enzimas CYP que contribuyen al metabolismo oxidativo hepático global de relugolix fueron CYP3A4/5 (45 %) > CYP2C8 (37 %) > CYP2C19 (< 1 %) con los metabolitos oxidativos, metabolito A y metabolito B, formados por CYP3A4/5 y CYP2C8, respectivamente. No se recomienda la administración conjunta de relugolix con inductores combinados de la gp-P e inductores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A. Si es inevitable la administración conjunta, se debe aumentar la dosis de relugolix a 240 mg una vez al día. Después de suspender la administración conjunta con el inductor combinado de la gp-P y el inductor potente del CYP3A, se debe reanudar la dosis recomendada de 120 mg de relugolix una vez al día.

## Eficacia (14, 15 )

### Metodología:

Los datos que han sustentado la autorización de relugolix en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata CPHS proceden del estudio HERO (MVT-601-3201) (15).

Se trata de un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, controlado con comparador activo, abierto, y multicéntrico que evaluó la eficacia y seguridad de relugolix (antagonista de LH-RH) frente a leuprorelina (agonista de LH-RH).

Se incluyeron pacientes de 18 o más años, candidatos a recibir, a criterio del investigador, al menos 1 años de tratamiento con terapia de privación de andrógenos de forma continua para el manejo de alguna de las siguientes situaciones clínicas: recaída bioquímica (antígeno prostático específico (PSA) o clínica después de un tratamiento del tumor primario con intención curativa (cirugía, radioterapia, etc); enfermedad hormonosensible metastásica (CPHSm) de reciente diagnóstico; o enfermedad localmente avanzada con escasas probabilidades curativas con radioterapia o cirugía. Para poder participar, los pacientes debían tener un estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 o 1. Los pacientes debían tener una concentración sérica de PSA en la visita de cribado de  $> 2,0$  ng/ml o, en su caso, tras prostatectomía radical de  $> 0,2$  ng/ml, o tras radioterapia, crioterapia o ecografía de alta frecuencia (HIFU) de  $> 2,0$  ng/ml por encima del nadir posterior a la intervención. Se excluyó a los pacientes que habían recibido un análogo de GnRH previamente, u otra forma de privación androgénica, durante más de 18 meses. En caso de haber recibido terapia de privación androgénica  $\leq 18$  meses, esta debía haberse completado al menos 3 meses antes de la entrada en el estudio. Así mismo, se excluyó a los pacientes que habían recibido tratamiento citotóxico previo (como, por ejemplo, taxanos). Se excluyeron pacientes con eventos cardiovasculares mayores en los 6 meses previos, si bien más del 90% de los pacientes presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular, y hasta un 13,9% de los pacientes tenían antecedentes de MACE.

A los pacientes cuya enfermedad progresó durante el periodo de tratamiento se les animó a permanecer en el estudio y, en los casos indicados, pudieron recibir radioterapia si el investigador así lo consideraba. Si los niveles de PSA aumentaban, los pacientes podían recibir enzalutamida o docetaxel durante el estudio, una vez confirmada la progresión del PSA.

La determinación del tamaño de la muestra para este estudio se basó en los supuestos de que la probabilidad de supresión sostenida de la testosterona en la semana 48 era del 94% y del 96% para el relugolix y la leuprorelina, respectivamente, una proporción de aleatorización de 2:1 (relugolix: leuprorelina); y una tasa de abandonos del 15%. Para la evaluación del criterio de valoración principal, se determinó que 610 pacientes en el grupo de relugolix proporcionarían aproximadamente un 90% de potencia estadística para descartar una probabilidad fija de supresión sostenida de testosterona  $< 90\%$  con una tasa de error tipo I bilateral de 0,05. Para el criterio de valoración 2 o análisis de no inferioridad, con un margen de no inferioridad del -10% y una tasa global de error de tipo I bilateral de 0,05, se determinó que un total de aproximadamente 915 pacientes (610 en tratamiento con relugolix y 305 en tratamiento con leuprorelina) proporcionarían una potencia de al menos el 99% para demostrar la no inferioridad de relugolix frente a leuprorelina.

Un total de 934 pacientes fueron aleatorizados, en una proporción 2:1, a recibir relugolix (a una dosis de carga de 360 mg el primer día seguida de dosis diarias de 120 mg por vía oral) o leuprorelina (inyección de 22,5 mg (o 11,25 mg en Japón, Taiwán y China) por vía subcutánea o intramuscular cada 3 meses) durante 48 semanas. Se permitió la administración de un antiandrógeno (p. ej., bicalutamida, flutamida, nilutamida) durante las primeras 4 semanas o más si estaba indicado, a discreción del investigador, para el tratamiento del incremento de las concentraciones de testosterona de rebote (efecto "flare"). El tratamiento con enzalutamida o docetaxel se permitió en ambos grupos tras la confirmación de la progresión del PSA según los criterios del PCWG3 o progresión de la enfermedad en el contexto

de la supresión de la testosterona a niveles de castración. Otros tratamientos administrados fuera de este contexto estaban prohibidos en el estudio.

Se realizó una aleatorización estratificada según región geográfica (Europa frente a Norteamérica y Sudamérica frente a Asia y el resto del mundo), enfermedad metastásica (sí/no) y edad (menor o igual a 75 años, mayor de 75 años).

Se solicitó la enmienda n.3 al protocolo (23.10.2018) para incluir en el análisis final un criterio de valoración secundario clave adicional (supervivencia libre de desarrollo de resistencia a la castración), un indicador importante de la progresión de la enfermedad. Para respaldar este análisis, el protocolo permitió reclutar una cohorte adicional de aproximadamente 100 pacientes con enfermedad metastásica, denominada cohorte 2 (con un objetivo de aproximadamente 390 pacientes metastásicos en total, incluidos los reclutados en la cohorte inicial de 925 pacientes). Además, se especificó un número objetivo de 138 pacientes metastásicos y no metastásicos de China, que sería la cohorte 3 (reclutados en China y Taiwán), incluidos los pacientes reclutados en Taiwán como parte de la cohorte inicial de 915 pacientes.

En este estudio se realizaron dos análisis: un análisis primario y un análisis final. El análisis primario de seguridad y eficacia tuvo lugar después de que 934 pacientes fueran aleatorizados (Cohorte 1) y completaran el período de tratamiento de 48 semanas y la visita de seguimiento de seguridad de 30 días, o lo interrumpieran antes de tiempo. El análisis final del estudio tuvo lugar después de que aproximadamente 390 pacientes con enfermedad metastásica (de los cuales, 295 pacientes también se incluyeron en el análisis primario [Cohorte 1]) hubieran sido aleatorizados (Cohorte 1 y Cohorte 2) y hubieran completado las 48 semanas de tratamiento del estudio, incluida la visita de seguimiento de seguridad de 30 días, o lo hubieran interrumpido antes de tiempo. Los resultados del análisis de eficacia en la cohorte de China (cohorte 3) no se incluyeron en el informe final del estudio.

## Análisis primario

El análisis primario se realizó en la población por intención de tratamiento modificada (mITT), que se definió como todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de cualquier fármaco del estudio.

En cuanto al análisis primario, la variable principal fue la tasa de castración sostenida, definida como la probabilidad acumulada de supresión de testosterona a  $< 50$  ng/dL desde el día 1 de la semana 5 (día 29) hasta el día 1 de la semana 49 (día 337).

Para la valoración de la variable principal se establecieron dos criterios de evaluación en el protocolo, para respaldar los diferentes requisitos de las Agencias Reguladoras. El criterio de evaluación 1 era un requisito normativo de la FDA y se consideró el criterio de éxito del ensayo para la variable principal. El criterio de evaluación 2 fue añadido a petición de la EMA. Se estableció un análisis secuencial para la evaluación de los criterios, evaluando el criterio 2 después de haber obtenido resultados positivos en el criterio 1:

-Criterio 1: Se determinó si la tasa de castración sostenida (definida como la probabilidad acumulada de supresión de testosterona a  $< 50$  ng/dL mientras se toma el fármaco del estudio desde el día 1 de la semana 5 hasta el día 1 de la semana 49) para relugolix era  $\geq 90\%$ . Se calculó el límite inferior del intervalo de confianza del 95% para la probabilidad acumulada de supresión sostenida de testosterona en el grupo de tratamiento con relugolix y debía ser de al menos el 90% para cumplir este criterio.

-Criterio 2: Se determinó la no inferioridad de relugolix en comparación con leuprorelina inyectable depot cada 3 meses, evaluada por la probabilidad acumulada de supresión sostenida de testosterona. Se calculó el límite inferior del intervalo de confianza del 95% para la diferencia en la probabilidad acumulada de supresión sostenida de testosterona entre los dos grupos de tratamiento, y la diferencia debía ser mayor o igual que el margen de no inferioridad del -10% para cumplir este criterio.

Las variables secundarias clave propuestas fueron: Probabilidad acumulada de supresión de testosterona a  $< 50$  ng/dL antes de la administración del tratamiento en la semana 1 día 4, y en la semana 3 día 1; la proporción de pacientes con respuesta del PSA (de acuerdo con el Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 en la semana 3 día 1 seguida de la confirmación en la semana 5 día 1; la tasa de castración profunda definida como la probabilidad acumulada de supresión de testosterona a  $< 20$  ng/dL (0,7 nmol/L) antes de la administración del tratamiento en la semana 3 día 1; nivel de FSH en la semana 25, día 1, y de forma exploratoria, la incidencia acumulada hasta la recuperación de la testosterona a  $> 280$  ng/dL en el seguimiento de 90 días.

En el análisis primario del estudio se realizó el análisis de las variables principal y secundarias aplicando un contraste de hipótesis jerárquico para ajustar el error alfa de tipo 1.

Así mismo, en el análisis primario se evaluaron otras variables secundarias exploratorias (sin ajuste de error de tipo 1), como: la calidad de vida con el dominio de salud global EORTC-QLQ-C30, los subdominios de actividad sexual y síntomas relacionados con el tratamiento hormonal EORTC-QLQ-PR25, y el cuestionario EuroQol EQ-5D-5L; seguridad; farmacocinética y farmacodinamia; y como objetivo exploratorio se evaluó la supervivencia global (SG), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha de fallecimiento anterior a la fecha de corte de los datos.

## Análisis final

En el análisis final del estudio se propuso la evaluación, siguiendo también un análisis jerárquico, de las siguientes variables: Supervivencia libre de resistencia a la castración durante el tratamiento de 48 semanas en pacientes con cáncer de próstata metastásico; supervivencia libre de resistencia a la castración durante el tratamiento de 48 semanas en pacientes con cáncer de próstata con o sin metástasis; y tiempo hasta la recuperación de la testosterona de nuevo a  $> 280$  ng/dL en el seguimiento de 90 días.

## Pacientes incluidos

En el estudio 934 pacientes fueron aleatorizados, 624 al brazo de relugolix y 310 al brazo de leuprorelina, de los cuales 622 y 308 fueron incluidos en la población mTT, respectivamente.

En general, las características demográficas y basales estuvieron bien equilibradas entre ambos brazos. La población (N = 930) de ambos grupos de tratamiento tenía una mediana de edad de 71 años (intervalo de 47 a 97 años). La distribución étnica/racial fue de un 68 % de raza blanca, un 21 % de raza asiática, un 4,9 % de raza negra y un 5 % de otras razas. El estadio de la enfermedad se distribuyó de la siguiente manera: 32 % metastásico (M1), 31 % localmente avanzado (T3/4 NX M0 o cualquier T N1 M0), 28 % localizado (T1 o T2 N0 M0) y 10 % no clasificable.

Un total de 81 pacientes (13%) en el brazo de relugolix y 30 pacientes (9,7%) en el brazo de leuprorelina había recibido terapia de privación androgénica previamente a la inclusión en el estudio. La mediana de concentración de PSA basal fue ligeramente superior en el brazo de relugolix (11,69 ng/ml) con respecto al brazo de leuprorelina (9,43 ng/ml). La mediana de testosterona basal fue también superior en el brazo de relugolix (415,76 ng/dl) comparado con el brazo de leuprorelina (395,91 ng/dl).

Más pacientes en el grupo de leuprorelina recibieron terapia antiandrogénica para controlar el flare (permitida por el protocolo) iniciada durante las primeras 4 semanas de tratamiento del estudio (23,4%) que en el grupo de relugolix (0,2%). Un paciente (0,2%) del grupo de relugolix inició tratamiento con bicalutamida el día 5, el mismo día en que el paciente se retiró y finalizó anticipadamente el estudio. En total, 125 pacientes (13,4%) tomaron al menos un medicamento concomitante o suplemento de hierbas que podría afectar a los niveles de testosterona. Más pacientes del grupo de leuprorelina (30,5%) tomaron al menos un tratamiento antiandrogénico en comparación con el grupo de relugolix (5,0%). La bicalutamida (permitida por el protocolo) fue el tratamiento más frecuentemente utilizado en el grupo de la leuprorelina (26,6%), y en la mayoría de los pacientes este tratamiento antiandrógeno se inició en las primeras 4 semanas para la prevención del flare inicial durante 4 semanas o más (23,1%). Docetaxel (permitido por

protocolo tras 2 meses del inicio del estudio) se utilizó en proporciones similares de pacientes en ambos grupos (1,3% [n=8] en el grupo de relugolix y 1,6% [n=6] en el grupo de leuprorelina).

La enzalutamida fue el tratamiento más utilizado en el grupo de relugolix (17 pacientes; 2,7%) y se utilizó de forma similar en el grupo de leuprorelina (6 pacientes; 1,9%). Asimismo, recibieron abiraterona cuatro pacientes (1,3%) en el grupo de leuprorelina, goserelina dos pacientes (0,6%) en el grupo de leuprorelina, y degarelix un paciente (0,3%) en el grupo de leuprorelina, siendo todos considerados desviaciones críticas del protocolo con retirada de los pacientes del estudio.

## Resultados

### Análisis primario

Los resultados obtenidos se refieren en el anexo 1, tabla 2.

### Variable principal

El cierre de la base de datos para el análisis primario se implementó el 10 de diciembre de 2019. Como se ha comentado anteriormente, este estudio tenía dos criterios de evaluación distintos para el criterio de valoración primario de la eficacia, a fin de cumplir los diferentes requisitos regulatorios para evaluación de la eficacia.

En el análisis del criterio de valoración 1 (tasa de castración sostenida se observó una tasa del 96,7% (IC 95%:94,9%, 97,9%) en el brazo de relugolix, y de 88,8% (IC 95%: 84,6%, 91,8%) en el brazo de leuprorelina, cumpliendo así el criterio pre-especificado de encontrar una tasa de castración  $\geq 90\%$  en el brazo de relugolix.

En el análisis del criterio de valoración 2, se encontró una diferencia del 7,9% (IC 95%: 4,1%, 11,8%,  $p < 0,0001$ ; Hazard ratio con respecto a leuprorelina: 0,2621; IC 95%: 0,1489, 0,4613) en la tasa de castración entre ambos brazos del estudio, cumpliendo con el margen pre-especificado de no inferioridad de -10%.

Se realizaron cuatro análisis de sensibilidad:

-Análisis de sensibilidad 1: El análisis del criterio de valoración principal se repitió en la población por protocolo.

-Análisis de sensibilidad 2: Se excluyó del análisis a los pacientes que habían recibido medicamentos concomitantes y suplementos de hierbas que posiblemente pudieran afectar a los niveles de testosterona durante el tratamiento del estudio.

-Análisis de sensibilidad 3: Se consideró que los pacientes que habían faltado a dos o más visitas consecutivas después del día 1 de la semana 5 o que habían abandonado el estudio prematuramente, habían tenido un evento en el día de la primera visita a la que habían faltado.

-Análisis de sensibilidad 4: Con el fin de evaluar el impacto de la supresión retardada de la testosterona hasta el nivel de castración, se repitieron los análisis del criterio de valoración primario censurando los pacientes que no habían alcanzado el nivel de castración en la semana 5, día 1.

Los resultados de los análisis de sensibilidad 1, 2 y 4 fueron coherentes con el análisis primario del criterio de valoración principal en cuanto al límite inferior del IC del 95% para la tasa de castración sostenida superior al umbral del 90% en el grupo de relugolix (criterio de evaluación 1). En cuanto al análisis de sensibilidad 3, los resultados fueron en general coherentes con el análisis primario, pero no cumplieron el criterio de evaluación 1. Los cuatro análisis de sensibilidad demostraron la no inferioridad de relugolix en comparación con leuprorelina (criterio de evaluación 2).

Se realizaron análisis de subgrupos para los dos criterios de valoración principales, teniendo en cuenta como factores preespecificados: región geográfica, etnia, presencia de enfermedad metastásica, edad, raza, presentación clínica de

la enfermedad, puntuación de Gleason, testosterona y niveles basales de PSA. El beneficio en términos de tasa de castración sostenida fue consistente en todos los análisis de subgrupos realizados (figura 5).

Además, se analizaron las tasas de castración de testosterona en el día 1 de la semana 49 (día 337) para los dos niveles de dosis administrados de leuprorelina (22,5 mg frente a 11,25 mg). Se observó una tasa de castración de 93,1% (IC 95%: 80, 97,7) en los pacientes a los que se había administrado una dosis de 11,25 mg, frente a una tasa de castración de 88% (IC 95%: 83,4%, 91,4%) en los pacientes a los que se había administrado 22,5 mg.

El gráfico de Kaplan Meier con las curvas de supervivencia para la tasa de castración sostenida se muestra en la figura 1.

### Variables secundarias

La proporción de pacientes con supresión de testosterona a  $< 50$  ng/dL antes de la administración del tratamiento en la semana 1 día 4 fue del 56,04% (IC 95%: 52,18, 59,97) y del 0,00% (IC 95%: no evaluable (NE), NE), con una  $p < 0,0001$ , en los brazos de relugolix y leuprorelina, respectivamente. Dicha proporción fue del 98,71% (IC 95%: 97,56, 99,39) y 12,05% (IC 95%: 8,88, 16,25), con una  $p < 0,0001$ , en los brazos de relugolix y leuprorelina, en la semana 3 día 1. El gráfico de Kaplan Meier con las curvas de incidencia acumulada del tiempo hasta la castración inicial se muestra en la figura 2.

En cuanto a la tasa de castración profunda (niveles de testosterona a  $< 20$  ng/dl) en la semana 3 día 1, se observaron diferencias significativas entre ambos brazos, con una tasa de castración profunda del 78,38% (IC 95%: 75,06, 81,53) en el brazo de relugolix, y del 0,98% (IC 95%: 0,32, 3,00) en el brazo de leuprorelina, con una  $p < 0,0001$ . El gráfico de Kaplan Meier con las curvas de incidencia acumulada del tiempo hasta la castración profunda se muestra en la figura 3.

También se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes con respuesta del PSA en la semana 3 día 1, seguida de la confirmación en la semana 5 día 1, con una proporción de 79,4% (IC 95% CI: 76,03, 82,53) y 19,8% (IC 95%: 15,50, 24,70) y una  $p < 0,0001$ , en los brazos de relugolix y leuprorelina, respectivamente.

Así mismo, se observaron diferencias significativas en el nivel de FSH en la semana 25, día 1 (1,72 UI/L (SD: 1,376) en el brazo de relugolix, 5,95 UI/L (SD: 3,071) en el brazo de leuprorelina,  $p < 0,0001$ ).

La incidencia acumulada hasta la recuperación de la testosterona a  $> 280$  ng/dL en el seguimiento de 90 días se evaluó de forma exploratoria en el análisis primario. La proporción de pacientes con recuperación de testosterona a  $> 280$  ng/dL en el seguimiento de 90 días en el grupo de relugolix fue del 53,93% (IC 95%: 45,20, 63,16), y del 3,23% (IC 95%: 0,46, 20,77) en el brazo de leuprorelina, con una  $p = 0,0017$ .

Los resultados del análisis primario se presentan en la tabla 2 del anexo 1.

En cuanto a las variables exploratorias (no ajuste de error de tipo 1), como calidad de vida, no se observaron diferencias notables entre los grupos de tratamiento en los resultados de las evaluaciones del EORTC-QLQ-C30. En general, no hubo diferencias notables entre los grupos de tratamiento en los resultados de la escala EORTC-QLQ-PR25.

En cuanto a los resultados de las evaluaciones EQ-5D-5L, las proporciones de pacientes que experimentaron un deterioro, ningún cambio o una mejora en cada ámbito fueron similares en los dos grupos de tratamiento durante todo el estudio. Las puntuaciones analógicas visuales (EVA) también fueron similares en los dos grupos de tratamiento.

En cuanto a supervivencia global, las tasas de supervivencia en el día 337 fueron de 0,9885 (IC 95%: 0,9761, 0,9945) en el grupo de relugolix y de 0,9740 (IC 95%: 0,9486, 0,9869) en el grupo de leuprorelina, con una diferencia de 0,0146 (0,0051, 0,0343).

### Análisis final

El cierre de la base de datos para el análisis final se implementó el 23 de septiembre de 2020.

El criterio de valoración secundario clave de la supervivencia libre de resistencia a la castración se evaluó en el análisis final, tanto en pacientes con cáncer de próstata metastásico (población de pacientes metastásicos MITT) como en todos los pacientes (población de análisis final mITT).

En la población de pacientes metastásicos, los estimandos de Kaplan-Meier para la proporción de pacientes libres de resistencia a la castración en el día 337 fueron de 74,31 (IC 95%: 68,56, 79,17) en el brazo de relugolix, y de 75,27 (IC 95%: 66,71, 81,93) en el brazo de leuprorelina, con una diferencia de -0,96 (IC 95% -10,20, 8,28) a favor del brazo de leuprorelina, un HR=1,0319 (IC 95%: 0,6774, 1,5719), y una  $p=0,8405/0,8491$ , no significativa (El valor  $p$  se basa en la prueba log-rank estratificada (factores de estratificación por EDC [análisis primario]/por IWRS [análisis de sensibilidad], respectivamente). El gráfico de Kaplan Meier con las curvas de supervivencia libre de resistencia a la castración se muestra en la figura 4.

De acuerdo con la estrategia de análisis jerárquico pre-establecida, la supervivencia libre de resistencia a la castración en todos los pacientes (con o sin cáncer de próstata metastásico) no se analizó formalmente en el análisis final, porque los resultados en el subgrupo de pacientes metastásicos no alcanzaron la superioridad estadística. Los resultados exploratorios en esta población fueron consistentes con los observados en la población de pacientes con metástasis, con unos estimandos de Kaplan-Meier para la proporción de pacientes libres de resistencia a la castración en el día 337 de 86,82 (IC 95%: 84,00, 89,18) en el brazo de relugolix y de 87,33 (IC 95%: 83,21, 90,50) en el brazo de leuprorelina, con una diferencia de -0,50 (-4,94, 3,93), un HR de 1,0335 (0,7154, 1,4930) y una  $p=0,8937/0,8671$ , no significativa.

Debido a que la supervivencia libre de resistencia a la castración no alcanzó superioridad estadística, la recuperación de los niveles de testosterona tras 90 días de seguimiento sólo se evaluó de forma exploratoria. En la visita de seguimiento de 90 días, el 43,8% (60/137) de los pacientes del grupo de relugolix en comparación con el 4,3% (2/47 pacientes) del grupo de leuprorelina habían recuperado la testosterona a  $> 280$  ng/dL.

## Limitaciones, validez y utilidad práctica

El estudio HERO fue aleatorizado, controlado y abierto. Teniendo en cuenta las diferentes vías de administración de relugolix (oral) y leuprorelina (inyección sc o im), el diseño abierto puede considerarse aceptable. Además, en el estudio se establecieron algunas restricciones de acceso a los datos destinadas a minimizar el sesgo, basadas en mantener el ciego para el estadístico encargado de redactar el plan de análisis estadístico y el programador del análisis. Además, la variable principal del estudio (tasa de castración sostenida, definida como la probabilidad acumulada de supresión de testosterona a  $< 50$  ng/dL mientras se toma el fármaco del estudio desde el día 1 de la semana 5 hasta el día 1 de la semana 49) fue una variable objetiva y, por tanto, menos susceptible al diseño abierto del estudio.

Una de las limitaciones del estudio es la elección de una variable subrogada como variable principal del estudio (tasa de castración sostenida), si bien es cierto que estudios previos han mostrado una asociación entre el nivel de supresión de testosterona conseguido durante el tratamiento antiandrogénico y el beneficio clínico, evaluado en términos de tiempo hasta la resistencia a la castración, la SG, o la supervivencia libre de progresión (SLP) (16,17,18,19).

Se realizaron cuatro análisis de sensibilidad, aspecto que añade consistencia y robustez al estudio. Los resultados de los análisis de sensibilidad 1, 2 y 4 fueron coherentes con el análisis primario del criterio de valoración principal en cuanto al límite inferior del IC del 95% para la tasa de castración sostenida superior al umbral del 90% en el grupo de relugolix (criterio de evaluación 1). En cuanto al análisis de sensibilidad 3, los resultados fueron en general coherentes con el análisis primario, pero no cumplieron el criterio de evaluación 1. Los cuatro análisis de sensibilidad demostraron la no inferioridad de relugolix en comparación con leuprorelina (criterio de evaluación 2).

Los análisis de Sensibilidad 1 y 2 refuerzan la idea de que las desviaciones del protocolo y los pacientes que recibían medicación concomitante y suplementos de hierbas que posiblemente pudieran afectar a la testosterona no tuvieron



un impacto significativo en los resultados del criterio de valoración primario. Aunque el análisis de sensibilidad 3 cumplió el criterio de evaluación 2 (no inferioridad con respecto a la leuprorelina), el límite inferior del IC del 95% para el grupo de relugolix fue inferior al 90%, por lo que no se cumplió el criterio de evaluación 1. En el EPAR este aspecto se consideró aceptable, teniendo en cuenta que este análisis se valoró como muy conservador, que el análisis sí cumplió con el criterio de evaluación 2, y que, globalmente, el resto de los análisis de sensibilidad cumplieron con los dos criterios del análisis primario.

Por otra parte, el análisis de sensibilidad 4 censuró a los pacientes que no habían alcanzado niveles castrados de testosterona en la semana 5 día 1 (17 pacientes con leuprorelina y 4 con relugolix). Los resultados de este análisis de sensibilidad fueron coherentes con los resultados del análisis primario, reforzando la idea de que los resultados del criterio de valoración primario no se vieron afectados por un posible efecto retardado de leuprorelina sobre la supresión de testosterona en algunos pacientes.

Se realizaron análisis de subgrupos para los dos criterios de valoración principales para varios factores preespecificados. El beneficio en términos de tasa de castración sostenida fue consistente en todos los análisis de subgrupos realizados. En general, estos aspectos conferirían validez interna y consistencia metodológica al diseño.

La proporción de pacientes con al menos 1 desviación grave fue del 21,9%, una proporción que puede considerarse alta. No obstante, la proporción de desviaciones graves estuvo bien balanceada en ambos brazos de tratamiento (20,3% y 25,3% en los brazos de relugolix y leuprorelina, respectivamente). En este punto, también es importante considerar que hubo, entre otras, varias desviaciones debidas a cuestiones administrativas y desviaciones debidas a pacientes que recibían medicaciones concomitantes prohibidas. En estos casos, los resultados de los análisis de sensibilidad (especialmente los análisis 1-3) y de subgrupos contribuyen a reforzar la robustez y consistencia de los resultados.

Por otra parte, la aleatorización se estratificó según región geográfica (Europa frente a Norteamérica y Sudamérica frente a Asia y el resto del mundo), enfermedad metastásica (sí/no) y edad (menor o igual a 75 años, mayor de 75 años). Los criterios de estratificación reflejaron adecuadamente las características de la población diana del estudio.

De forma global, las características de los pacientes incluidos en el estudio reflejan el perfil de paciente con CPHS avanzado que sería tributario de tratamiento con relugolix. Sin embargo, cabe destacar que el 29,6% de los pacientes evaluados en la fase de screening del estudio HERO no superaron el cribado, principalmente por no cumplir los criterios de elegibilidad. Esto podría sugerir que los criterios de elegibilidad, en particular los de exclusión, eran bastante estrictos y que la población real que sería tributaria de tratamiento con relugolix sería más amplia que la evaluada en el estudio HERO. Este aspecto podría limitar la validez externa de los resultados.

En general, las características demográficas y basales estuvieron bien equilibradas entre ambos brazos, excepto la mediana de concentración de PSA basal, que fue ligeramente superior en el brazo de relugolix (11,685 ng/ml) que en el brazo de leuprorelina (9,430 ng/ml). La mediana de testosterona basal fue también superior en el brazo de relugolix (415,76 ng/dl) comparado con el brazo de leuprorelina (395,91 ng/dl).

En el análisis primario del estudio se realizó el análisis de las variables principal y secundarias aplicando un contraste de hipótesis jerárquico para ajustar el error alfa de tipo 1. No obstante, no se ajustó por multiplicidad en el análisis del resto de variables secundarias, como calidad de vida, por lo que el resultado debe interpretarse como exploratorio.

El uso de leuprorelina como comparador puede considerarse adecuado. Cabe señalar que la tasa de castración sostenida observada del 88,8% en el grupo de la leuprorelina es sustancialmente inferior a la esperada, según el protocolo, del 96%. Esta tasa de castración sostenida asumida del 96% para leuprorelina se utilizó en base al estudio CS21 pivotal de degarelix, el cual mostró una probabilidad del 96,4% (IC 95%: 92,5, 98,2) de castración sostenida para el grupo de leuprorelina (del día 28 al día 364) (20). Llama la atención esta tasa de castración sostenida menor a la esperada, ya que podría haber tenido algún impacto en las diferencias observadas a nivel de eficacia con relugolix. Por



el contrario, la tasa de castración sostenida observada del 96,7% para el grupo de relugolix coincide con la tasa asumida a priori en el protocolo del 94%. La diferencia en la formulación de leuprorelina entre los dos estudios (inyecciones depot de leuprorelina a dosis de 22,5 mg cada 3 meses frente a leuprorelina 7,5 mg administrada de forma mensual), podría considerarse un factor potencial que podría explicar esta discrepancia.

Sin embargo, también es cierto que para los pacientes con CPHSm de diagnóstico reciente (uno de los tres subgrupos de pacientes con "cáncer de próstata avanzado" del estudio pivotal), la monoterapia con tratamiento antiandrogénico ya no se considera el tratamiento estándar. Las guías clínicas actuales recomiendan una combinación de tratamiento antiandrogénico con docetaxel, abiraterona, enzalutamida o apalutamida (4,13). De hecho, algunos pacientes del estudio HERO recibieron tratamiento en combinación de relugolix con docetaxel (n=8) o enzalutamida (n=17), en algún momento del estudio. En el estudio HERO relugolix se administró en monoterapia, y podría argumentarse que el estudio no reflejó el estándar actual de tratamiento, al menos en su totalidad. Este hecho podría limitar en gran medida la validez externa del estudio en pacientes con CPHSm. Posteriormente a la publicación del estudio HERO, se realizó un subestudio post-hoc con los pacientes que habían recibido relugolix y enzalutamida o docetaxel concomitante (enzalutamida (n = 23) fue el tratamiento más utilizado en los grupos de relugolix (2,7%) y leuprorelina (1,9%); docetaxel (n = 13) se utilizó en el 1,3% y el 1,6% de los pacientes de los grupos de relugolix y leuprorelina, respectivamente). En este estudio post-hoc no se observaron interacciones a nivel farmacocinético (medidas con la concentración valle de relugolix), en las concentraciones de testosterona alcanzadas, ni en el perfil de seguridad (21). En otro estudio de fase 1, abierto, paralelo, abierto, con 15 pacientes, se evaluó el perfil de seguridad de relugolix en combinación con apalutamida y con abiraterona. En este estudio, a los pacientes tratados previamente con acetato de leuprorelina o degarelix en combinación con abiraterona o apalutamida antes del inicio del estudio, se les cambió el tratamiento a relugolix, en combinación con apalutamida o abiraterona, observándose un adecuado perfil de seguridad (22). Finalmente, en otro estudio de fase 2 con 12 pacientes se evaluó la combinación de relugolix con apalutamida. Los pacientes recibieron relugolix en monoterapia durante 2 semanas (dosis de carga [360 mg] el día - 14 y luego 120 mg/día hasta el día - 1), y luego relugolix diario (120 mg) con apalutamida (240 mg) desde el día 1 hasta el día 28. Los criterios de valoración fueron la tasa de castración mantenida (testosterona < 50 ng/dl) hasta el día 28 (primaria) y la seguridad (secundaria). Los criterios de valoración fueron la tasa de castración mantenida (testosterona < 50 ng/dL) hasta el día 28 (primario) y la seguridad (secundario). En el estudio se observó que relugolix administrado concomitantemente con apalutamida fue eficaz para mantener los niveles de testosterona castrados, con un perfil de seguridad adecuado (23).

A pesar de que hay estudios que han evaluado la combinación de relugolix con apalutamida, docetaxel, abiraterona y enzalutamida, son por lo general estudios con un pequeño tamaño muestral, no confirmatorios, y con poblaciones que podrían ser diferentes a la población estudiada en el estudio HERO, y a la población real de pacientes que será tratada con relugolix. Además, el estudio post-hoc realizado con el subgrupo de pacientes del estudio HERO tratados con docetaxel o enzalutamida fue un estudio no planificado, y sus conclusiones no pueden interpretarse como confirmatorias (22, 23). Por tanto, por el momento, no podemos concluir que haya evidencias sólidas y confirmatorias a nivel de eficacia y seguridad, sobre el tratamiento concomitante de relugolix con otros tratamientos estándar en CPHS como docetaxel, abiraterona, enzalutamida o apalutamida. Este hecho, como ya se ha comentado, limita en gran medida la validez externa del estudio HERO.

Por otra parte, el riesgo de sesgo, y las medidas implementadas para mitigarlo, no están claras de forma global, como se deduce por ejemplo del diseño abierto del estudio.

En cuanto a utilidad práctica, la administración de tratamiento oral, en lugar de tratamiento inyectable, podría ser conveniente para el paciente, teniendo en cuenta que el tratamiento oral: (1) ofrece una alternativa más cómoda para el paciente, y sin riesgo de reacciones locales; (2) permite una dosificación más flexible; (3) permite la interrupción rápida del tratamiento en caso de intolerancia o efectos secundarios relacionados con el tratamiento; y (4) elimina la



necesidad de administrar un antiandrógeno al comienzo del tratamiento para contrarrestar el posible brote de testosterona inducido por los tratamientos basados en agonistas de la GnRH.

El requerir administración diaria podría ser un impedimento para una correcta adherencia al tratamiento, frente a opciones de tratamiento de administración mensual, trimestral o semestral. Cabe destacar que, dada la rápida reversibilidad de los niveles de testosterona que se produce al terminar el tratamiento con relugolix, mantener la adherencia del paciente sería fundamental para evitar picos de secreción de testosterona, así como una monitorización estrecha de dichos niveles para asegurar que se mantiene el estado de castración. No obstante, según un estudio de evidencia real, se señala que el tratamiento oral no constituye una limitación clínica en términos de adherencia (24). Por lo que el especialista posee la última decisión clínica de prescribir el tratamiento más adecuado según cada perfil de paciente a tratar, cómo ocurre actualmente con otros tratamientos orales prescritos para el cáncer de próstata.

Por su parte, la formulación depot puede ofrecer una absorción sistémica sostenida y continua sin interacciones con otros medicamentos orales, y menos dependiente del grado de absorción gastrointestinal o el grado de adherencia del paciente. Cabe destacar que, aunque en términos teóricos la administración depot podría mejorar la adherencia terapéutica, en el estudio HERO la adherencia fue comparable en ambos brazos de tratamiento (medianas de 99,80 (2.078) y 103,05 (54,303), en los brazos de relugolix y leuprorelina, respectivamente). Sin embargo, la adherencia en el contexto de un ensayo clínico no puede asimilarse a la esperable en condiciones de uso reales.

## Seguridad

Los datos de seguridad más relevantes para el posicionamiento se extraen del ensayo clínico HERO, en el que se comparó la administración de relugolix (a una dosis de carga de 360 mg el primer día seguida de dosis diarias de 120 mg por vía oral) frente a leuprorelina (inyección de 22,5 mg de leuprorelina (o 11,25 mg en Japón, Taiwán y China) por vía subcutánea cada 3 meses) durante 48 semanas.

Un total de 622 (99,7%) y 308 (99,4%) pacientes recibieron el tratamiento asignado en los brazos de relugolix y leuprorelina, respectivamente. La adherencia al tratamiento (definida como el porcentaje de dosis previstas realmente tomadas) fue superior al 99% en ambos grupos. En el grupo de relugolix, el 43,2% de las pacientes completaron las 48 semanas de tratamiento, frente al 68,2% en el grupo de leuprorelina. La mediana de exposición a relugolix fue de 48 semanas, siendo de 48,14 semanas para leuprorelina.

La tasa de eventos adversos fue de 92,9% en el brazo de relugolix, y de 93,5% en el brazo de leuprorelina, de los cuales 3,5% llevaron a la discontinuación del tratamiento en el brazo de relugolix, y 0,3% en el brazo de leuprorelina. La proporción de eventos adversos de grado  $\geq 3$  fue de 18% y 20,5%, respectivamente, de los cuales 3,4% y 2,6% se consideraron relacionados con el tratamiento. Un total de 12,2% de eventos adversos fueron graves en el brazo de relugolix, de los cuales 1% se consideraron relacionados y 1,6% llevaron a la discontinuación del tratamiento, mientras que en el brazo de leuprorelina se registró un total de 15,3% de eventos adversos graves, de los cuales un 1% se consideraron relacionados con el tratamiento, y un 0,3% llevaron a la discontinuación del tratamiento. Un total de 1,1% y de 2,9% de eventos adversos, respectivamente, tuvo desenlace fatal.

Los eventos adversos observados en >5% de los pacientes fueron, en los brazos de relugolix y leuprorelina: sofocos (54,3% vs 51,6%), fatiga (21,5% vs 18,5%), estreñimiento (12,2% vs 9,7%), diarrea (12,2% vs 6,8%), artralgia (12,1% vs 9,1%), nasofaringitis (9,5% vs 9,4%), dolor de espalda (8% vs 9,1%), hipertensión (7,9% vs 11,7%), incremento de peso (7,9% vs 6,5%), insomnio (6,9% vs 4,5%), polaquiuria (5,9% vs 6,5%), náuseas (5,8% vs 4,2%), nicturia (5,8% vs 6,2%), sensación de inestabilidad (5,6% vs 5,5%), cefalea (5,6% vs 4,2%), dolor en extremidad (5,3% vs 6,2%), astenia (5,1% vs 6,8%), incontinencia urinaria (4,8% vs 5,2%), e hiperhidrosis (2,4% vs 5,2%).

En general, se notificaron eventos adversos con una incidencia similar entre los dos grupos de tratamiento, con excepción de hipertensión, estreñimiento, diarrea y artralgia.

Los eventos adversos notificados con mayor frecuencia (> 10% de pacientes) en cualquier grupo de tratamiento fueron sofoco, fatiga, estreñimiento, diarrea, artralgia e hipertensión.

Todos los eventos adversos de estreñimiento y diarrea fueron de intensidad leve o moderada (grado 1 o grado 2). No se produjeron acontecimientos adversos graves de estreñimiento o diarrea.

Los pacientes con eventos adversos que se consideraron relacionados con el tratamiento fueron 73,6% en el brazo de relugolix y 68,8% en el brazo de leuprorelina. Se observó una proporción similar entre ambos brazos de sofocos (54,2% vs 51,6%), fatiga (19% vs 16,9%) e incremento de peso (6,4% vs 6,5%). Se observó una mayor proporción de astenia (4% vs 5,2%) y de hipertensión (2,9% vs 6,2%) en el brazo de leuprorelina.

La proporción de pacientes con eventos adversos de grado  $\geq 3$  fue de 18% y 20,5%, en los brazos de relugolix y leuprorelina, respectivamente. De los eventos de grado  $\geq 3$  que se notificaron en al menos el 0,5% de los pacientes, fueron más frecuentes en el brazo de relugolix: hipertensión (1,6% vs 0,6%), diabetes mellitus (1% vs 0,6%), infarto agudo de miocardio (0,8% vs 0,3%), daño renal agudo (0,6% vs 0,3%), cataratas (0,6% vs 0,3%), sofocos (0,6% vs 0%) e infección del tracto urinario (0,6% vs 0,3%). Con respecto a leuprorelina, los siguientes eventos de grado  $\geq 3$  fueron más frecuentes: dolor de espalda (1% en el brazo de leuprorelina vs 0,3% en el brazo de relugolix), progresión a cáncer metastásico (0,6% vs 0,3%), elevación de gamma-glutamil transferasa (0,6% vs 0,2%), elevación de fosfatasa alcalina (0,6%), paro cardiorrespiratorio (1% vs 0%), hemorragia cerebral (0,6% vs 0%), disfagia (0,6% vs 0%), hernia inguinal (1% vs 0%), neutropenia (0,6% vs 0%) y diabetes mellitus de tipo 2 (1% vs 0%).

Seis pacientes (1,0%) del grupo de relugolix tuvieron un evento adverso de grado 4: endocarditis y shock séptico (ambos en un solo paciente), infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, ictus isquémico, ideación suicida y enfermedad renal crónica. Dos pacientes (0,6%) del grupo de leuprorelina tuvieron un evento adverso de grado 4: alteración de parámetros hepáticos en un paciente, y edema pulmonar y rabdomiólisis en otro paciente.

Por otra parte, un total de 12,2% de los pacientes experimentaron algún evento adverso grave en el brazo de relugolix, y 15,3% en el brazo de leuprorelina. De los eventos adversos graves que se notificaron en al menos el 0,5% de los pacientes, fueron más frecuentes en el brazo de relugolix: infarto agudo de miocardio (0,8% vs 0,3%) y daño renal agudo (0,6% vs 0,3%). Por su parte, los siguientes eventos adversos graves que se notificaron en al menos el 0,5% de los pacientes fueron más frecuentes en el brazo de leuprorelina: infección del tracto urinario (0,6% en el brazo de leuprorelina vs 0,5% en el brazo de relugolix), progresión a cáncer metastásico (0,6% vs 0,3%), anemia (1% vs 0%), paro cardiorrespiratorio (1% vs 0%), hemorragia cerebral (0,6% vs 0%), hernia inguinal (0,6% vs 0%), presíncope (0,6% vs 0%), síncope (0,6% vs 0%) y ataque isquémico transitorio (1% vs 0%).

Se notificaron eventos adversos graves relacionados con el medicamento en ambos grupos (seis pacientes [1,0%] en el grupo de relugolix y tres pacientes [1,0%] en el grupo de leuprorelina). Los términos preferidos (MedDRA "preferred term") notificados para los seis pacientes del grupo de relugolix fueron hemorragia por úlcera gástrica, infarto agudo de miocardio, fractura de cadera, insuficiencia ventricular izquierda aguda y estenosis aórtica (ambas en un solo paciente), síndrome coronario agudo y celulitis (ambas en un solo paciente), e insuficiencia cardíaca congestiva y renal crónica (ambas en un único paciente). Los términos preferidos notificados para los tres pacientes del grupo de leuprorelina fueron insuficiencia cardíaca, disfunción del nódulo sinusal e hiperglucemia y accidente isquémico transitorio (ambos en un solo paciente). Ninguno de los eventos adversos graves relacionados se notificó en más de un paciente.

Se notificaron 16 muertes en el estudio MVT-601-3201 en el momento del análisis primario (7 [1,1%] en el grupo de relugolix y 9 [2,9%] en el grupo de leuprorelina). Todos los casos fueron evaluados por el investigador como no relacionados con el fármaco del estudio, con la excepción de un caso mortal que se consideró posiblemente

relacionado: un paciente de 74 años que recibió relugolix a dosis de 120 mg durante 138 días sufrió un infarto agudo de miocardio mortal.

### Eventos adversos de especial interés

Con respecto a los eventos adversos de especial interés conocidos para fármacos que actúan sobre la GnRH, en el ensayo clínico HERO se observaron: síntomas vasomotores (56,1% vs 54,9%), eventos adversos del metabolismo de carbohidratos y lípidos (8,5% en el brazo de relugolix vs 7,5% en el brazo de leuprorelina), eventos adversos cardiovasculares (3,9% vs 7,1%, de los cuales se notificaron eventos adversos cardiovasculares mayores en 2,9% vs 6,2%, y enfermedad isquémica coronaria en 2,4% vs 1,6%), pérdida de densidad mineral ósea (3,2% vs 3,9%), prolongación del intervalo QTc (2,1% vs 1,9%) y trastornos del ánimo (5,1% vs 4,5%).

Con respecto a los eventos cardiovasculares mayores (definidos como la combinación MACE (del inglés “major adverse cardiovascular events”), formada por infarto agudo de miocardio no fatal, ictus no fatal y muerte por todas las causas), después de 48 semanas de tratamiento, la incidencia de estos eventos fue del 2,9% (IC95%, 1,7 a 4,5) en el grupo de relugolix y de 6,2% (IC 95%: 3,8 a 9,5) en el grupo de leuprorelina. Las estimaciones de Kaplan-Meier de tasa de incidencia mostraban un cociente de riesgos instantáneos (HR) del 0,46; (IC 95%: 0,24 a 0,88). En el subgrupo de pacientes con antecedentes de patología cardiovascular la incidencia de eventos cardiovasculares adversos fue superior, del 3,6% (3 de 84 pacientes) en el grupo de relugolix y de 17,8% (8 de 45 pacientes) en el grupo de leuprorelina.

Así mismo, en el EPAR se describe como riesgo potencial, en base a estudios no clínicos, la alteración de parámetros hepáticos, habiéndose descrito en el estudio en 7,6% de los pacientes tratados con relugolix, y 5,5% de los pacientes tratados con leuprorelina.

## Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. Con los resultados de ensayo HERO que compara relugolix con leuprorelina en pacientes con cáncer de próstata avanzado hormonosensible utilizando el formulario 2c para terapias que probablemente no sean curativas y con variable principal de eficacia distinta a SG o SLP o estudios de equivalencia, se obtiene una puntuación de “4”, al considerar que se obtiene superioridad en la tasa de castración y se reduce la toxicidad. Una puntuación de 4 se corresponde con una magnitud sustancial de beneficio clínico. Es preciso destacar que la Agencia Austríaca no calculó el valor de la escala ESMO-MCBS, en base al siguiente argumento: “The ESMO-MCBS was not applicable due to the given primary endpoint”. Por otra parte, el IQWiG (Instituto de Calidad y Eficiencia Sanitarias de Alemania) no otorga un beneficio clínico superior si el tratamiento evaluado no presenta datos de supervivencia global como variable principal; por lo que el resultado de una evaluación queda sujeto a los criterios fijados por cada organismo evaluador.

En el estudio HERO, estudio pivotal de fase 3 de relugolix, se observó una tasa de castración sostenida en la semana 49 del 96,7% (IC 95%: 94,9%, 97,9%) en el brazo de relugolix, y de 88,8% (IC 95%: 84,6%, 91,8%) en el brazo de leuprorelina, cumpliendo así el criterio pre-especificado de encontrar una tasa de castración  $\geq 90\%$  (criterio de valoración 1). Así mismo, en el estudio relugolix demostró ser no inferior a leuprorelina, con un margen de no inferioridad del 10% (diferencia del 7,9% (IC 95%: 4,1%, 11,8%,  $p < 0,0001$ ); Hazard ratio con respecto a leuprorelina: 0,2621; (IC 95%: 0,1489, 0,4613), de acuerdo con el criterio de valoración 2.

Un factor importante a considerar para evaluar el beneficio clínico es que, aparte del criterio de valoración secundario (clave) de supervivencia libre de resistencia a la castración, todos los criterios de valoración fueron de naturaleza farmacodinámica o referidas a un biomarcador (PSA como criterio de valoración sustitutivo), y no fueron medidas clínicas del beneficio para el paciente per se.

En el estudio HERO se midió calidad de vida. Sin embargo, no se observaron diferencias notables entre los grupos de tratamiento en los resultados de las evaluaciones del EORTC-QLQ-C30, o de la escala EORTC-QLQ-PR25. En la visita de seguimiento de 90 días, la puntuación del dominio de síntomas relacionados con el tratamiento hormonal fue numéricamente inferior en el grupo de relugolix en comparación con el grupo de leuprorelina. Sin embargo, las puntuaciones medias de la actividad sexual y del funcionamiento sexual fueron similares entre los dos grupos de tratamiento en la visita de seguimiento de 90 días, y todos los demás dominios de la evaluación (síntomas urinarios, uso de ayudas para la incontinencia y síntomas intestinales) también fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento (25). Además, como ya se ha comentado, las variables secundarias no clave no fueron ajustadas por multiplicidad, y por tanto su resultado debe interpretarse como exploratorio.

Por otra parte, la SG fue un objetivo exploratorio.

En cuanto a la supervivencia libre de resistencia a la castración, en el análisis final del estudio HERO no se observaron resultados estadísticamente significativos. Nominalmente, en la población metastásica se observaron mejores resultados para leuprorelina (diferencia de -0,96 (IC 95%: -10,20, 8,28) a favor del brazo de leuprorelina, un HR=1,0319 (IC 95%: 0,6774, 1,5719), y una  $p=0,8405/0,8491$ ). Se observaron resultados similares para la población global del estudio. Debido a que la supervivencia libre de resistencia a la castración no alcanzó superioridad estadística, la recuperación de los niveles de testosterona tras 90 días de seguimiento sólo se evaluó de forma exploratoria. En la visita de seguimiento de 90 días, el 43,8% (60/137) de los pacientes del grupo de relugolix en comparación con el 4,3% (2/47 pacientes) del grupo de leuprorelina habían recuperado la testosterona a  $> 280$  ng/dL. Estos resultados sugieren una recuperación más rápida de los niveles de PSA y de testosterona con relugolix, quedando por dilucidar el impacto de estos resultados en la SG de los pacientes, el pronóstico, y el tiempo hasta la introducción de una nueva línea de tratamiento para cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC).

Comparando con otras opciones de tratamiento, aparte de relugolix, degarelix es el único antagonista de GnRH autorizado y comercializado.

La eficacia y la seguridad de degarelix se evaluó en un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos y controlado con un comparador activo (estudio CS21). La población no era totalmente comparable a la incluida en el estudio HERO.

En el estudio CS21 se demostró que degarelix era no inferior a leuprorelina, con un margen de no inferioridad de -10%, en la inducción y el mantenimiento de la supresión de la testosterona a valores inferiores a 0,5 ng/ml, durante 12 meses de tratamiento. También se demostró que degarelix generaba una mayor disminución de PSA a los 14 y 28 días, y una mayor disminución de FSH y LH. En el estudio HERO se observaron resultados similares con relugolix. La principal diferencia radica en que, mientras que con degarelix se observaba un mantenimiento de la respuesta y de la supresión de testosterona a los 364 días, en el estudio HERO se observaban unas mayores tasas de recuperación de PSA en el día 337, y de testosterona a 90 días con relugolix (teniendo en cuenta que el análisis de testosterona fue exploratorio). No queda claro hasta qué punto la menor supervivencia libre de resistencia a la castración (si bien no fue estadísticamente significativa), y la menor duración de la supresión de testosterona puede traducirse clínicamente, en vida real, en un impacto en la SG, el pronóstico del paciente, y en el tiempo hasta el inicio de tratamiento para CPRC, y el impacto que estas variables pueden tener a largo plazo en la calidad de vida percibida por el paciente.

Por otra parte, en los estudios CS21 y HERO, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de calidad de vida.

En términos de seguridad y beneficio clínico, el evento adverso notificado con mayor frecuencia en el estudio CS21 fueron las reacciones en el lugar de la inyección que es un efecto adverso de clase de degarelix y leuprorelina, por su administración subcutánea, y puede motivar en ocasiones la discontinuación del tratamiento por su intensidad (hasta un 1% en el estudio CS21). La ausencia de reacciones locales con relugolix presenta un beneficio potencial para el pa-

ciente frente a las reacciones en el lugar de inyección presentadas con los análogos de GnRH y, especialmente, con degarelix.

Así mismo, los eventos adversos cardiovasculares son más frecuentes con leuprorelina que con relugolix y degarelix, aspecto que también puede representar un beneficio potencial.

Aparte de las reacciones locales, el perfil de seguridad fue similar con relugolix y degarelix, por lo que, en términos de seguridad, la principal ventaja de relugolix para el beneficio del paciente radicaría en la ausencia de reacciones locales derivadas de la administración.

Por otra parte, la administración de tratamiento oral, en lugar de tratamiento inyectable, podría presentar beneficios adicionales en términos de conveniencia para el paciente, por la ausencia de reacciones locales a la administración como se comentó anteriormente, y por permitir una dosificación más flexible que permita además la interrupción rápida del tratamiento en caso de intolerancia o efectos secundarios relacionados con el tratamiento, así como por la ausencia de necesidad de administrar un antiandrógeno al comienzo del tratamiento para contrarrestar el posible brote de testosterona inducido por los tratamientos basados en agonistas de la GnRH.

Por tanto, la evidencia clínica disponible no aporta confirmación del beneficio en variables clínicas finales, como supervivencia y calidad de vida. Existe incertidumbre acerca de si la combinación de relugolix con las opciones de tratamiento actualmente disponibles para CPHSm, que incluyen no solo docetaxel, sino también abiraterona, enzalutamida y apalutamida, proporcionará un beneficio clínico adicional relevante.

## Discusión

El escenario terapéutico en el que se circunscribe el contexto del presente informe es el CPHS avanzado.

El eje del tratamiento del CPHS pivota entorno a la supresión del eje andrógeno-receptor (anulación de la producción de testosterona mediante la castración farmacológica o quirúrgica). Los fármacos más usados son aquellos que actúan sobre la GnRH. Estos incluyen por una parte a los análogos de la GnRH (leuprorelina/leuporelina, goserelina y triptorelina), que son los más comúnmente prescritos en nuestro entorno, y por otra a los antagonistas de la GnRH como degarelix o relugolix.

En el estudio pivotal HERO relugolix mostró una tasa de castración sostenida  $\geq 90\%$  entre las semanas 5 y 49 (criterio de valoración primario 1), así como no inferioridad en la tasa de castración sostenida frente a leuprorelina (criterio de valoración primario 2). En el estudio también se observó una mayor tasa de castración en las semanas 1, 3 y 5 de tratamiento, así como una mayor tasa de castración profunda (niveles de testosterona  $< 20$  ng/dl) en la semana 3. En consonancia con su mecanismo de acción, la rápida supresión de la testosterona con relugolix se reflejó en una supresión rápida y sostenida de LH y FSH, observándose una supresión más profunda de LH y FSH con relugolix que con leuprorelina. En el momento de la primera administración los agonistas de la GnRH provocan un aumento agudo de la LH, FSH y testosterona y una supresión retardada de la testosterona. Aunque las implicaciones clínicas de este efecto se debaten todavía (26, 27), a nivel general conseguir la supresión de testosterona hasta niveles de castración lo antes posible es un objetivo terapéutico importante. Estudios previos han mostrado una asociación entre el nivel de supresión de testosterona conseguido durante el tratamiento antiandrogénico y el beneficio clínico, evaluado en términos de tiempo hasta la resistencia a la castración, la SG, o la SLP (16,17,18,19).

En este punto, es preciso destacar que el beneficio mostrado por relugolix en el estudio HERO se basa principalmente en variables farmacodinámicas, como la supresión de testosterona, y no tanto en variables como SG (que fue un objetivo exploratorio y no se observaron diferencias), o calidad de vida (que fue un objetivo secundario para el que no se aplicó ajuste por multiplicidad y tampoco se observaron diferencias significativas). Este ha sido el caso también con el desarrollo de otros antagonistas de GnRH como degarelix de los agonistas de GnRH.

Actualmente sólo hay otro antagonista de GnRH autorizado y comercializado, degarelix. La única comparación directa disponible entre degarelix y relugolix es el estudio auxiliar C27003. En este estudio, la tasa de castración fue del 95,4% (IC95% 87,1%, 99,0%) en el brazo de relugolix, y de 89,5% (IC95% 75,2%, 97,1%) en el brazo de degarelix. Cabe destacar que los resultados obtenidos para degarelix en este estudio son inferiores a los obtenidos en el estudio pivotal CS21, con unas tasas de castración de 97,2% y 98,3% para los grupos de degarelix 240/80 mg y degarelix 240/160 mg, respectivamente. Aparte del estudio auxiliar C27003 no existen otras comparaciones directas entre relugolix y degarelix. Sí hay algunas comparaciones indirectas, como el metaanálisis en red previamente comentado (28), en el que se observó una mayor probabilidad para relugolix de ser el mejor tratamiento para inducir castración sostenida, en comparación con varias dosis de degarelix y agonistas de GnRH.

En el estudio CS21 y el estudio HERO se obtuvieron resultados similares para degarelix y relugolix, respectivamente, en términos de tasa de castración, y supresión de testosterona, PSA, y FSH-LH. Sin embargo, mientras que con degarelix se observaba un mantenimiento de la respuesta y de la supresión de testosterona a los 364 días, en el estudio HERO se observaban unas mayores tasas de recuperación de PSA en el día 337, y de testosterona a 90 días con relugolix. Esta menor duración de la supresión de testosterona podría tener algún impacto en el control del cáncer de próstata, aunque es una limitación teórica que habría que dilucidar con estudios futuros (9).

Por otra parte, la recuperación de la testosterona fue significativamente más rápida con relugolix que con leuprorelina en el estudio HERO, debido probablemente a la menor vida media de relugolix que leuprorelina administrado como depot. Esta rápida supresión de testosterona, junto con la posología oral una vez al día, podría redundar en una administración más conveniente para el paciente, en cuanto a comodidad de administración sin requerir visitas periódicas cada tres meses a un centro sanitario para su administración, una dosificación más flexible, y la interrupción rápida del tratamiento en caso de intolerancia o efectos secundarios relacionados con el tratamiento. Así mismo, esta rápida supresión de testosterona, junto con la posología oral una vez al día, podrían facilitar el tratamiento antiandrogénico administrado de forma intermitente, un régimen de tratamiento que cada vez se considera más en el escenario terapéutico de recidiva bioquímica y que ha mostrado en algunos estudios que mejora los resultados reportados de calidad de vida de los pacientes, con resultados no inferiores en términos de SG (29,30,31). Además, dado que relugolix es un antagonista de GnRH y no produce picos de testosterona al inicio del tratamiento, no es necesario combinar su administración con un antiandrógeno. Más aún, relugolix, en comparación con leuprorelina y con degarelix, no presenta reacciones locales a la inyección, que pueden ser intensas en algunos casos.

En relación con la adherencia terapéutica, un cumplimiento terapéutico bajo podría tener impacto en el tratamiento del paciente, especialmente con un fármaco como relugolix que requiere una administración diaria y que presenta vida media corta, con una rápida recuperación de los niveles de testosterona tras la interrupción del tratamiento. Así mismo, aunque el cumplimiento terapéutico fue alto en el estudio HERO (>99% en ambos grupos de tratamiento), la adherencia conseguida en un ensayo clínico con control frecuente del cumplimiento podría no reflejar la práctica clínica habitual. Sin embargo, estudios previos han demostrado que la administración una vez al día se asocia con una adherencia significativamente mayor que la administración de dos, tres y cuatro veces al día (32). Otros estudios de vida real realizados con relugolix también han mostrado altas tasas de adherencia (33). Estos resultados son consistentes con las tasas de adherencia de los tratamientos orales dirigidos a generar un bloqueo antiandrogénico completo en cáncer de próstata resistente a castración, entre 92 y 96% (34,35).

A nivel de seguridad, relugolix tuvo un perfil de eventos adversos comparable con el observado en otros estudios con tratamiento antiandrogénico y supresión de testosterona, siendo los sofocos los eventos adversos más frecuentes. Como hechos diferenciales, relugolix no presentó reacciones locales a la inyección, como se ha comentado anteriormente, y la incidencia de eventos adversos cardiovasculares fue menor que con leuprorelina.

Desde un punto de vista mecánico, se ha planteado la hipótesis de que la asociación entre los agonistas de la GnRH y los episodios cardiovasculares está relacionada con la desestabilización de las placas vasculares existentes, observada

en modelos animales (36,37). A nivel clínico, existen datos contradictorios en cuanto a la diferencia real, en términos de eventos adversos cardiovasculares, entre agonistas y antagonistas de GnRH, en parte debido al hecho de que la mayor parte de datos procede de estudios retrospectivos, en los que no se ha realizado una valoración sistemática (9). Por una parte, varios estudios observacionales demuestran una asociación entre el uso de antagonistas de la GnRH y un menor riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad tanto cardiovascular como por cualquier causa, en particular en las personas con alto riesgo cardiovascular o con ECVA establecida, en comparación con los agonistas de la GnRH (38,39,40,41,42,43). Por el contrario, un estudio más reciente realizado con datos de vida real mostró que los pacientes tratados con antagonistas de la GnRH y con antecedentes de enfermedad cardiovascular tenían un riesgo un 30% mayor de sufrir un evento cardiovascular, un 63% mayor de sufrir un infarto de miocardio agudo y un 74% mayor de sufrir una arritmia, en comparación con los hombres tratados con agonistas de la GnRH (40). Entre las limitaciones importantes de todos estos estudios observacionales se incluyen la falta de aleatorización, las diferencias en el riesgo cardiovascular basal, la corta duración del seguimiento y la ausencia de una determinación o adjudicación rigurosa de los resultados cardiovasculares.

Por otra parte, un metanálisis de datos de acontecimientos adversos de ensayos aleatorizados de fase 2 sí encontró un menor número de acontecimientos cardiovasculares entre los pacientes tratados con el antagonista de la GnRH, degarelix, en comparación con los agonistas de la GnRH (44). Sin embargo, otro metanálisis con criterios de inclusión ligeramente diferentes no halló diferencias significativas en los resultados cardiovasculares entre ambos. Se ha hipotetizado que los resultados contradictorios entre los estudios se pueden explicar, al menos en parte, por la variación del riesgo cardiovascular inicial de las poblaciones estudiadas, ya que estos datos no se determinaron de forma consistente.

En el estudio HERO relugolix se asoció con una reducción del 54% del riesgo de MACE en comparación con leuprorelina. Cuando la incidencia se ajustó en función de la exposición al tratamiento, la tasa de acontecimientos adversos asociados a MACE ajustada en función de la exposición fue de 3,3 en el grupo de relugolix y de 7,0 en el grupo de leuprorelina. Cabe tener en cuenta que el análisis de MACE fue post-hoc y no se adjudicaron los eventos por un comité independiente, sino que se utilizó una consulta de eventos adversos codificados por MedDRA, compuesta por varios términos indicativos de complicación cardiovascular (*"Standard medDRA Query"* SMQ de infarto de miocardio, SMQ de hemorragias del sistema nervioso central y afecciones cerebrovasculares, SMQ de muertes por todas las causas y la SMQ de cardiopatía isquémica).

En el estudio se excluyeron a los pacientes que hubiesen presentado al menos un evento de infarto de miocardio, angina inestable, cardiopatía isquémica sintomática inestable, insuficiencia cardíaca de clase III o IV, acontecimientos tromboembólicos, o cualquier otra afección cardíaca significativa (por ejemplo, derrame pericárdico, miocardiopatía restrictiva, estenosis valvular grave no tratada o cardiopatía congénita grave), en los 6 meses previos al inicio del estudio, por lo que podría argumentarse que la incidencia de eventos adversos cardiovasculares reportada en el estudio podría no reflejar completamente la práctica habitual, y esta incidencia podría ser más alta en pacientes con patología cardiovascular previa. No obstante, también hay que tener en cuenta que más del 90% de los pacientes del estudio HERO tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular al inicio del estudio, y de ellos un 13,9% presentaba antecedentes de MACE. La proporción de factores de riesgo (factores de riesgo relacionados con el estilo de vida, cualquier factor de riesgo cerebrovascular o cardiovascular, y cualquier antecedente de MACE) estuvo balanceada en ambos grupos de tratamiento (91,6% en el grupo de relugolix y 94,2% en el grupo de leuprorelina).

Otros estudios con antagonistas de GnRH no han encontrado resultados positivos en términos de eventos adversos cardiovasculares. El ensayo clínico aleatorizado de fase III PRONOUNCE (45), que comparó prospectivamente la seguridad cardiovascular del antagonista de la GnRH degarelix con el agonista de la GnRH leuprorelina, no encontró diferencias significativas entre los grupos en cuanto a MACE. El evento principal MACE se produjo en 15 pacientes del grupo de degarelix (5,5%) y 11 del grupo de leuprorelina (4,1%) (HR: 1,28; IC 95%: 0,59-2,79; p=0,53). Hay que tener en



cuenta que, como limitaciones, el estudio se interrumpió prematuramente debido al ritmo de reclutamiento más lento de lo previsto y a la baja incidencia de eventos, dando lugar a intervalos de confianza amplios y a la imposibilidad de llegar a una conclusión sobre la seguridad cardiovascular entre degarelix y leuprorelina.

A pesar de las discrepancias entre estudios, y las diferencias en términos de tipo de población incluida, o antecedentes cardiovasculares previos, que pueden tener impacto en los resultados observados, parece que hay cierta evidencia de la menor incidencia de eventos adversos cardiovasculares con antagonistas de GnRH. El estudio HERO constituye el estudio más grande hasta la fecha que haya estudiado de forma sistemática las diferencias en eventos cardiovasculares entre un antagonista y un agonista de GnRH. Dado que las enfermedades cardiovasculares representan una causa importante de mortalidad en los pacientes con cáncer de próstata, un riesgo reducido de MACE podría representar un beneficio clínicamente importante.

Finalmente, en cuanto a la extrapolabilidad de los resultados a la población diana, es preciso considerar que el 29,6% de los pacientes evaluados en la fase de screening del estudio HERO no superaron el cribado, principalmente por no cumplir los criterios de elegibilidad. Así mismo, los pacientes fueron excluidos del estudio HERO si se esperaba que se sometieran a quimioterapia o a cirugía en los 2 meses siguientes al inicio del tratamiento; es decir, se excluyó a los pacientes con alto volumen de enfermedad. Esto podría sugerir que los criterios de elegibilidad, en particular los de exclusión, eran bastante estrictos y que la población real que sería tributaria de tratamiento con relugolix sería más amplia que la evaluada en el estudio HERO.

Por otra parte, para los pacientes con CPHSm de diagnóstico reciente la monoterapia con tratamiento antiandrogénico ya no se considera el tratamiento estándar, y cada vez es más frecuente administrar en combinación un antagonista de receptores androgénicos con o sin quimioterapia sistémica con un modulador del eje de GnRH. Sin embargo, en el estudio HERO relugolix se administró en monoterapia, y por el momento no hay evidencias de la seguridad, eficacia y posibles interacciones del tratamiento en combinación, lo que podría limitar su utilización en estos pacientes.

### Comparación con degarelix

Degarelix es un antagonista peptídico selectivo de GnRH que se une de modo competitivo y reversible a los receptores hipofisarios de GnRH produciendo una rápida disminución de la liberación de gonadotropinas, de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículoestimulante (FSH) y, con ello, la reducción de la secreción de la testosterona por los testículos. Degarelix se administra como una dosis única subcutánea de 240 mg de degarelix, seguida por una dosis de mantenimiento mensual de 80 mg. Aparte de relugolix, degarelix es el único antagonista de GnRH autorizado y comercializado, y por tanto se considera la principal opción de tratamiento a efectos de comparación.

Se evaluó la eficacia y la seguridad de degarelix en un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos y controlado con un comparador activo (estudio CS21). El ensayo evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes posológicos mensuales de degarelix, con una dosis de inicio de 240 mg (40 mg/ml) seguido de dosis mensuales por vía subcutánea de 160 mg (40 mg/ml) u 80 mg (20 mg/ml), comparando con una administración mensual intramuscular de 7,5 mg de leuprorelina en pacientes con cáncer prostático que requerirían tratamiento de privación androgénica (20).

Un total de 620 pacientes fueron aleatorizados a uno de los tres grupos de tratamiento, de los cuales, 504 pacientes (81%) concluyeron el ensayo. En el grupo tratado con 240/80 mg de degarelix, 41 pacientes (20%) se retiraron del estudio, comparado con los 32 pacientes (16%) del grupo de leuprorelina.

Las características demográficas al comienzo fueron similares en ambos brazos del ensayo. La mediana de edad fue de 74 años (dentro de un rango de 47 a 98 años).

De los 610 pacientes tratados:



- El 31% presentaba cáncer de próstata localizado.
- Un 29% tenía cáncer de próstata localmente avanzado.
- El 20% con cáncer de próstata metastásico.
- En un 7% se desconocía la extensión del cáncer.
- A un 13% se les había practicado cirugía con intención curativa o radiación y presentaban aumento del PSA.

En el estudio HERO no se incluyeron pacientes con enfermedad localizada (31% en el estudio CS21), y por tanto la población no es totalmente comparable.

El objetivo principal del estudio CS21 fue demostrar que degarelix es no inferior a leuprorelina, con un margen de no inferioridad de -10%, en la inducción y el mantenimiento de la supresión de la testosterona a valores inferiores a 0,5 ng/ml, durante 12 meses de tratamiento.

Ambos regímenes de dosis de degarelix fueron capaces de mantener la supresión de testosterona, ya que el límite inferior del IC del 95% de la testosterona  $\leq 0,5$  ng/ml ( $< 50$  ng/dL) para el degarelix fue de  $\geq 90\%$  de 28 a 364 días; además, degarelix fue al menos tan eficaz como leuprorelina para mantener la respuesta al tratamiento desde 28 días hasta el final del estudio a los 364 días. En la población ITT la tasa de castración fue del 97,2%, 98,3% y 96,4% de los pacientes en los grupos de degarelix 240/80 mg, degarelix 240/160 mg y leuprorelina, respectivamente.

Por otra parte, en el estudio CS21 después de 14 días, los niveles de PSA habían disminuido un 64%, 65% y 18% desde el inicio en los grupos de degarelix 240/80 mg, degarelix 240/160 mg y leuprorelina, respectivamente; a los 28 días, los descensos del PSA fueron del 85%, 83% y 68%, respectivamente. Las diferencias en la reducción del PSA respecto al valor basal entre degarelix y leuprorelina en los días 14 y 28 fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

Así mismo, tras la administración de degarelix, los niveles medios de LH y FSH disminuyeron rápidamente y permanecieron suprimidos hasta el final del estudio. Al final del estudio, los niveles medios de FSH habían disminuido un 88,5%, 89,0% y 54,8%, frente al valor basal, en los brazos de degarelix 240/80 mg, degarelix 240/160 mg y leuprorelina, respectivamente.

Comparativamente, en el estudio HERO se encontró también una rápida y mayor supresión de testosterona en el brazo de relugolix, en comparación con leuprorelina, así como una mayor proporción de castración profunda, y una mayor supresión de FSH y LH.

No obstante, en el estudio HERO no se observaron resultados estadísticamente significativos en términos de supervivencia libre de resistencia a la castración, con una diferencia de -0,50 (-4,94, 3,93), y un HR de 1,0335 (0,7154, 1,4930), a favor del brazo de leuprorelina. También se midió la incidencia acumulada hasta la recuperación de la testosterona a  $> 280$  ng/dL en el seguimiento de 90 días (es decir, en un intervalo de tiempo más corto que en el estudio pivotal de degarelix) de forma exploratoria. En este análisis, la proporción de pacientes con recuperación de testosterona a  $> 280$  ng/dL en el seguimiento de 90 días fue superior en el grupo de relugolix, con un 53,93% de los pacientes (IC 95%: 45,20, 63,16), y un 3,23% (IC 95%: 0,46, 20,77), en los brazos de relugolix y leuprorelina respectivamente. Por tanto, mientras con degarelix se observaba un mantenimiento de la respuesta y de la supresión de testosterona a los 364 días, en el estudio HERO se observaban unas mayores tasas de recuperación de testosterona a 90 días con relugolix.

Lee et al (46) analizaron la mejora de la calidad de vida en el ensayo CS21. Utilizando el cuestionario SF-12, los autores sugirieron que degarelix puede mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes. Sin embargo, al controlar las estimaciones de utilidad y los factores que se esperaba que estuvieran influidos por el tratamiento (acontecimientos adversos y la progresión del PSA), el efecto sobre la calidad de vida se atenuaba. En el estudio HERO tampoco se encontraron resultados significativos en términos de calidad de vida, en la comparación entre relugolix y leuprorelina.



La única comparación directa de la que se dispone entre relugolix y degarelix es el estudio C27003, que se presentó para apoyar la aprobación de relugolix en pacientes con cáncer de próstata avanzado. Fue un ensayo clínico de fase 2 de dos brazos, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio y para los que se indicaron 6 meses de tratamiento antiandrogénico neoadyuvante/adyuvante a la radioterapia de haz externo (EBRT). Los pacientes fueron aleatorizados, en una proporción 3:2, a recibir: relugolix 120 mg una vez al día (tras una dosis única de carga oral de 320 mg) (N = 65) o a degarelix 80 mg por vía subcutánea cada cuatro semanas durante 24 semanas (tras una dosis única de carga de 240 mg) (N = 38). La variable principal fue la tasa de castración entre el día 1 de la semana 5 (día 29) y el día 1 de la semana 25 (día 169), determinada por la proporción estimada de pacientes con concentraciones de testosterona < 50 ng/dL en todas las visitas programadas.

En el estudio C27003, la tasa de castración fue del 95,4% (IC95% 87,1%, 99,0%) en el brazo de relugolix, y de 89,5% (IC95% 75,2%, 97,1%) en el brazo de degarelix. No se reportaron en el EPAR los resultados de las variables secundarias (cinética de testosterona y del PSA, cambios en el tamaño de la glándula prostática, calidad de vida, farmacocinética y farmacodinámica).

Respecto a la seguridad, en el estudio CS21 se notificaron eventos adversos en el 79%, 83% and 78% de los pacientes de los brazos de degarelix 240/80 mg, degarelix 240/160 mg y leuprorelina, respectivamente. La tasa de eventos adversos del estudio HERO fue superior, con 92,9% en el brazo de relugolix y 93,5% en el brazo de leuprorelina.

Se notificaron eventos adversos graves en 21 (10%) y 24(12%) pacientes en los grupos de degarelix 240/80 y 240/160 mg, respectivamente, y 28 (14%) en el grupo de leuprorelina, proporciones que fueron comparables a las observadas en el estudio HERO (12,2% para relugolix, 15,3% para leuprorelina).

El evento adverso notificado con mayor frecuencia en el estudio CS21 fueron las reacciones en el lugar de la inyección. La inyección subcutánea con degarelix se asoció con una mayor tasa de reacciones en el lugar de inyección (40% frente a <1%,  $p < 0,001$ ). En general, las reacciones locales se produjeron predominantemente tras la primera inyección. Cinco pacientes con degarelix (1%) interrumpieron el tratamiento debido a una reacción en el punto de inyección, y cuatro pacientes lo terminaron discontinuando de forma definitiva. Después de las reacciones locales, los sofocos fueron el evento adverso más frecuente, en el 26% de los pacientes tratados con degarelix, y en el 21% de los pacientes del grupo de leuprorelina.

Se notificaron más eventos de artralgia en el grupo de leuprorelina (9% vs 4%,  $p < 0,05$ , respectivamente), y de infección del tracto urinario (9% vs 3%,  $p = 0,01$ , respectivamente).

Se notificaron más eventos adversos cardiovasculares (angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca e isquemia miocárdica) en el brazo de leuprorelina (13% vs 9%,  $p = 0,089$ ), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En general, el perfil de eventos adversos fue comparable con el observado en el estudio HERO.

Los eventos adversos notificados en al menos el 10% de los pacientes en el estudio C27003, en los brazos de relugolix y degarelix, fueron: sofocos (57% vs 61%), fatiga (26% vs 16%), diarrea (18% vs 13%), cataratas (15% vs 18%), nicturia (14% vs 13%), polaquiuria (12% vs 16%), disuria (8% vs 16%), incremento de testosterona (3% vs 11%), disminución del flujo urinario (2% vs 11%), incremento de la alanina aminotransferasa (0% vs 13%) y eritema en el punto de inyección (0% vs 11%). El perfil de eventos adversos en el estudio C27003, en el que se comparó relugolix con degarelix, fue similar al observado en los estudios CS21 y HERO.

En cuanto a las comparaciones indirectas, en un metaanálisis en red se comparó relugolix y degarelix (dosis de 80 mg, 160 mg y 480 mg) vs agonistas de GnRH. Encontraron 4 estudios que comparaban estos fármacos. El estudio adolece de varias debilidades metodológicas, y no presenta los resultados de la comparación indirecta ajustada de relugolix vs. degarelix, solo la de cada uno de ellos frente a los análogos de GnRH. Los resultados de eficacia, medida como



reducción de testosterona a niveles de castración al cabo de 12 meses, no muestran diferencias entre relugolix o degarelix vs. análogos GnRH, con excepción, paradójicamente, de las dosis altas de degarelix, que presenta una eficacia menor, aunque la precisión de su resultado es muy baja (23,24).

### Comparación de degarelix frente a otras opciones de tratamiento

En estudios previos se ha comparado degarelix con agonistas de la GnRH.

En un ensayo clínico de no inferioridad se comparó degarelix con la combinación goserelina y bicalutamida. Se trató de un ensayo clínico aleatorizado, abierto, con control activo, en el que los pacientes se asignaron aleatoriamente en una proporción de 3:1 a recibir tratamiento con degarelix o goserelina durante 12 semanas. A los pacientes del grupo de degarelix se les administró una dosis inicial de 240 mg (40 mg/ml) el día 0. La segunda y tercera dosis (dosis de mantenimiento) de 80 mg (20 mg/ml) se administró los días 28 y 56, respectivamente. En los pacientes del brazo de control, se administró una vez al día bicalutamida 50 mg como protección antiandrogénica contra el "flare", iniciándose el día 0 y durante 17 días. El día 3 se administró el primer implante de goserelina (3,6 mg) y la segunda y tercera dosis se administraron los días 31 y 59, respectivamente. El objetivo principal del estudio era comparar el efecto de la terapia neoadyuvante de 3 meses con degarelix frente a goserelina más bicalutamida, en la reducción del volumen prostático total en hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio a alto. Los objetivos secundarios incluyeron el efecto sobre el alivio de los síntomas del tracto urinario inferior y los cambios en la calidad de vida relacionados con los síntomas urinarios (47).

En el estudio mencionado, el volumen prostático total disminuyó significativamente desde el inicio hasta la semana 12 en ambos grupos de tratamiento, alcanzando un  $36,0 \pm 14,5\%$  en los pacientes tratados con degarelix y un  $35,3 \pm 16,7\%$  en los tratados con goserelina (diferencia ajustada: 0,3%; IC 95%: 4,74; 4,14%). Al final de la terapia era comparar más pacientes tratados con degarelix que con goserelina notificaron disminuciones de 3 puntos en la puntuación internacional de los síntomas prostáticos, aunque no fue estadísticamente significativo (37% frente a 27%,  $p=0,21$ ). Además, en pacientes con una puntuación inicial de los síntomas prostáticos internacionales de 13, la magnitud de la disminución fue mayor en los pacientes tratados con degarelix ( $n=53$ ) que en los tratados con goserelina ( $n=17$ ) ( $p=0,21$ ), aunque tampoco fue estadísticamente significativo.

En una revisión sistemática, en la que se comparó el perfil de eficacia y seguridad de degarelix frente a agonistas de GnRH, se encontró que para pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado y metastásico, el único efecto del tratamiento estadísticamente significativo para los grupos tratados con degarelix (en comparación con agonistas de la GnRH), que perduraba más allá del primer mes de tratamiento, era la mejoría de los síntomas asociados del tracto urinario, medidos con el Prostate Symptom Score (IPSS) en la semana 12, (diferencia mediana=-1,85, IC 95%: -2,97, -0,72;  $p=0,001$ ). Sin embargo, la calidad de vida de los pacientes, medida en una pregunta específica del cuestionario IPSS, no fue diferente entre los grupos (48). En una revisión de la Cochrane más reciente se encontraban resultados similares en términos de calidad de vida (49).

Por otra parte, en una revisión sistemática y metaanálisis, en el que se incluyeron 5 ensayos clínicos, y que comprendía un total de 1.719 pacientes, 1.061 aleatorizados a tratamiento con degarelix frente a 658 a tratamiento con agonistas de la GnRH para cáncer de próstata avanzado, sí encontró diferencias significativas en términos de calidad de vida asociada a síntomas urinarios. En el estudio los síntomas del tracto urinario inferior estimados mediante el cuestionario IPSS mostraron una disminución mayor en el grupo de degarelix (5%) que en el grupo de agonistas de la GnRH (3%) durante el seguimiento (diferencia mediana=2,03; IC 95%: 3,43 a 0,64;  $p<0,01$ ). Sin embargo, los autores reconocen que existía una considerable heterogeneidad en los estudios en la forma de describir los resultados de calidad de vida (50).

En conclusión, los resultados de las comparaciones indirectas realizadas entre degarelix y agonistas de la GnRH en términos de calidad de vida no son concluyentes ni homogéneos entre estudios.



En referencia a relugolix, en el estudio HERO no se encontraron diferencias significativas en los dominios relacionados con síntomas urinarios o uso de ayudas para la incontinencia, en la comparación de relugolix con leuprorelina.

En otro metaanálisis, se compararon antagonistas y agonistas de GnRH (51). En concreto, todos los estudios elegibles e incluidos en el metaanálisis eran ensayos clínicos aleatorizados con 2632 pacientes: 1646 pacientes tratados con antagonistas de la GnRH y 986 con agonistas de la GnRH. Seis estudios incluyeron pacientes tratados por cáncer de próstata diagnosticados de novo, y un estudio evaluó a pacientes que experimentaron un fallo del PSA tras un tratamiento local con intención curativa. Degarelix se administró en todos los estudios como antagonista de la GnRH. En cuanto al agonista de la GnRH, se administró leuprorelina en dos estudios, y goserelina en cinco estudios. Bicalutamida se administró de forma concomitante con un agonista de la GnRH para supresión del brote de testosterona en seis estudios.

No hubo diferencias significativas en la progresión bioquímica de PSA entre degarelix y los agonistas de la GnRH (RR: 1,02; IC 95%: 0,69-1,50). Degarelix se asoció con menores tasas de mortalidad global que los agonistas de la GnRH (RR: 0,48; IC 95%: 0,26-0,90; p = 0,02). Las pruebas Q e I<sup>2</sup> de Cochrane no mostraron ninguna heterogeneidad en todos los análisis agrupados. En cuanto a los resultados de mortalidad, aunque estudios previos sugieren que la SLP de PSA podría ser un indicador de SG en cáncer de próstata resistente a la castración (52), en el metaanálisis no se encontraron diferencias significativas a nivel de progresión de PSA. Los autores explican en la discusión que el corto periodo de seguimiento de los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis puede afectar a la validez de los resultados de supervivencia, por lo que los resultados encontrados en el metaanálisis deben interpretarse con cautela. Además, la mayor tasa de mortalidad de los agonistas de GnRH podría verse afectada por la tasa de eventos cardiovasculares, que es mayor entre estos fármacos en comparación con degarelix.

En otro ensayo clínico realizado en Japón se comparó degarelix con goserelina (53). Se trató de un ensayo clínico de fase III, abierto, de brazos paralelos. Se administró por vía s.c. una dosis inicial de 240 mg de degarelix o 3,6 mg de goserelina. Después del día 28, se administró una dosis de mantenimiento de 480 mg de degarelix o 10,8 mg de goserelina cada 84 días, una vez cada 84 días. Se evaluó la no inferioridad en la tasa de castración y la seguridad de degarelix frente a goserelina. El criterio de valoración primario fue la tasa de castración acumulada desde el día 28 hasta el día 364 y el margen de no inferioridad se fijó en el -10%. En total, 234 sujetos con cáncer de próstata se asignaron al grupo de degarelix (n = 117) y al grupo de goserelina (n = 117). La tasa de castración acumulada fue del 95,1% en el grupo de degarelix y del 100,0% en el grupo de goserelina. El análisis evidenció la no inferioridad de degarelix frente a goserelina. Así mismo, degarelix mostró descensos más rápidos de la testosterona, LH, FSH y PSA en comparación con goserelina.

## Conclusión

Relugolix, antagonista de GnRH, ha demostrado en un ensayo clínico de fase III en pacientes adultos con CPHS avanzado, una tasa de castración sostenida  $\geq 90\%$  entre las semanas 5 y 49 (criterio de valoración primario 1), así como no inferioridad en la tasa de castración sostenida frente a leuprorelina (criterio de valoración primario 2). En el estudio también se observó una mayor tasa de castración en las semanas 1, 3 y 5 de tratamiento, así como una mayor tasa de castración profunda (niveles de testosterona  $< 20$  ng/dl) en la semana 3. Relugolix presenta una recuperación de los niveles de testosterona más rápida que leuprorelina, mediada por su menor vida media.

No se observaron diferencias significativas en la supervivencia libre de resistencia a la castración, ni en calidad de vida (variable secundaria no ajustada por multiplicidad), ni en SG (variable exploratoria).

A nivel de seguridad, el perfil de eventos adversos fue comparable con el observado en otros antagonistas de GnRH (degarelix), y otros antiandrógenos, siendo los sofocos el evento adverso más frecuente. Como aspectos beneficiosos,

relugolix no presenta reacciones locales a la inyección (al contrario que degarelix y leuprorelina), y presenta una menor incidencia de eventos adversos cardiovasculares, en comparación con leuprorelina.

Por otra parte, su posología oral con una frecuencia de una toma por día, junto con su más rápida reversión de los niveles de testosterona, y la ausencia de inyecciones periódicas, hacen que la administración pueda ser más flexible para el paciente (por ejemplo, en caso de presentar eventos adversos y requerir finalizar el tratamiento), y potencialmente más conveniente (si bien no se ha medido de forma específica). Sin embargo, requiere monitorización estrecha de la adherencia al tratamiento y de los niveles de testosterona para asegurar que se mantienen los niveles de castración de forma sostenida.

Relugolix no se ha estudiado en combinación con otros fármacos inhibidores del eje androgénico (abiraterona, enzalutamida, apalutamida) o quimioterapia con docetaxel en pacientes con CPHS metastásico, que se considera el estándar actual de tratamiento en este contexto, por lo que existe incertidumbre para su utilización en estos pacientes.

En conclusión, relugolix constituye una alternativa terapéutica respecto a leuprorelina y una opción de tratamiento respecto a otros comparadores para pacientes con cáncer de próstata hormono-sensible avanzado y que requieran inicio de tratamiento de supresión androgénica, y podría ser una opción más adecuada que leuprorelina en aquellos pacientes que hayan presentado eventos adversos cardiovasculares o antecedentes cardiovasculares, o pacientes en los que se decida inicio de tratamiento oral en lugar de tratamiento depot.



## Grupo de expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Grupo Español de Oncología Genitourinaria (SOGUG), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y la Asociación de Cáncer de Próstata (ANCAP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.



## Anexo

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Nombre	Relugolix	Degarelix	Leuprorelina
<b>Presentación</b>	Comprimido recubierto con película, 120 mg	Polvo y disolvente para solución inyectable, 80 y 120 mg	polvo y disolvente para solución inyectable (45 mg de leuprorelina acetato, equivalente a 41,7 mg de leuprorelina)
<b>Posología</b>	El tratamiento con relugolix se debe iniciar con una dosis de carga de 360 mg (tres comprimidos) el primer día, seguida de una dosis de 120 mg (un comprimido) una vez al día aproximadamente a la misma hora todos los días.	Dosis de inicio: 240 mg administrados en dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 120 mg; dosis de mantenimiento: 80 mg administrados en una inyección subcutánea mensual.	Una inyección subcutánea cada seis meses.
<b>Indicación aprobada en FT o no</b>	Sí	Sí	Sí
<b>Efectos adversos</b>	Sofocos, fatiga, estreñimiento, diarrea, artralgia, fatiga, nasofaringitis, insomnio, náuseas, anemia, ginecomastia, insomnio, incremento de peso, incremento glucemia, incremento colesterol, incremento triglicéridos.	Reacciones locales en el punto de administración, sofocos, artralgia, anemia, aumento de peso, insomnio, sensación de inestabilidad, cefalea, diarrea, náuseas, ginecomastia, atrofia testicular, hiperglucemia/diabetes mellitus, aumento del colesterol, pérdida de peso, disminución del apetito.	Nasofaringitis, sofocos, náuseas, diarrea, gastroenteritis/colitis, reacciones locales en el punto de administración, eventos adversos cardiovasculares (con mayor frecuencia que antagonistas de la GnRH), artralgia, disuria, ginecomastia, atrofia testicular, empeoramiento de la diabetes mellitus.
<b>Utilización de recursos*</b>	Oral, atención farmacéutica.	Administración subcutánea, atención farmacéutica. Debe administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario que cuente con la experiencia adecuada para monitorizar la respuesta al tratamiento. Debido que degarelix no produce picos de testosterona, no es necesaria la administración conjunta de antiandrógenos al inicio del tratamiento.	Administración subcutánea, atención farmacéutica. Debe administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario que cuente con la experiencia adecuada para monitorizar la respuesta al tratamiento. Es necesaria la administración conjunta de antiandrógenos al inicio del tratamiento.
<b>Conveniencia**</b>	Vía de administración oral	Administración subcutánea	Administración subcutánea
<b>Otras características diferenciales</b>	Antagonista GnRH	Antagonista GnRH	Agonista GnRH



**Tabla 2.** Extracción y expresión de resultados.

<b>Tabla 2. Resultados estudio HERO</b>					
<b>Análisis Primario</b>					
<b>Variable principal</b>					
<b>Tasa de castración sostenida (probabilidad acumulada de supresión de testosterona a &lt; 50 ng/dL desde el día 1 de la semana 5 (día 29) hasta el día 1 de la semana 49 (día 337))</b>	<b>Relugolix N=622</b>	<b>Leuprorelina N=308</b>	<b>HR (IC95%) *</b>	<b>p</b>	<b>RRR instantáneo (IC95%)</b>
<b>Criterio de valoración primario 1</b>					
Tasa de castración	96,7%	88,8%	HR: NA ; IC 95%: 94.9%, 97.9%	NA	NA
<b>Criterio de valoración primario 2</b>					
Diferencia en tasa de castración, en semana 49 día 1 (no inferioridad)	7,9% (IC 95%: 4,1%, 11,8%)		0,2621 (0.1489, 0,4613)	<0,0001	74% (54 a 85)
<b>Variables secundarias</b>					
<b>Probabilidad acumulada de supresión de testosterona a &lt; 50 ng/dL</b>	<b>Relugolix N=622</b>	<b>Leuprorelina N=308</b>	<b>HR (IC95%)</b>	<b>p</b>	<b>RRR instantáneo</b>
Proporción de pacientes con niveles de testosterona a < 50 ng/dL en semana 1 día 4	56.04% (IC 95%: 52,18, 59,97)	0,00% (IC 95%: NE, NE)	NA	<0,0001	NA
Diferencia con leuprorelina	56,04 (IC 95% NE, NE)		NA	NA	NA
Proporción de pacientes con niveles de testosterona a < 50 ng/dL en semana 1 día 15	98.71 (IC 95%: 97,56, 99,39)	12,05 (IC 95%: 8,88, 16,25)	NA	<0,0001	NA
Diferencia con leuprorelina	86,66 (IC 95%: 82,91, 90,41)		NA	NA	NA
Proporción de pacientes con niveles de testosterona a < 50 ng/dL en semana 1 día 29	99,36 (IC 95%: 98,43, 99,78)	82,35 (IC 95%: 77,87, 86,38)	NA	NA	NA
Diferencia con leuprorelina	17,01 (IC 95% 12.69, 21,33)		NA	NA	NA
Proporción de pacientes con niveles de testosterona a < 50 ng/dL en semana 3 día 1	98,71% (IC 95%: 97,56, 99,39)	12,05% (IC 95%: 8,88, 16.,25)	NA	<0,0001	NA
<b>Proporción de pacientes con disminución de PSA en semana 3 día 1, seguido de confirmación en semana 5 día 1</b>	<b>Relugolix N=622</b>	<b>Leuprorelina N=308</b>	<b>HR (IC95%)</b>	<b>p</b>	<b>RRR instantáneo (IC95%)</b>
Proporción de pacientes	79,4% (IC 95%: 76,03, 82,53)	19,8% (IC 95%: 15,50, 24,70)	NA	<0,0001	NA

**Tabla 2. Resultados estudio HERO**

Probabilidad acumulada de supresión de testosterona a < 20 ng/dL en la semana 3 día 1	Relugolix N=622	Leuprorelina N=308	HR (IC95%)	p	RRR instantáneo (IC95%)
Proporción de pacientes con niveles de testosterona a < 20 ng/dL en la semana 3 día 1	78,38% (IC 95%: 75,06, 81,53)	0,98% (IC 95%: 0,32, 3,00)	NA	<0,0001	NA
FSH media (UI/L) en semana 25 día 1	Relugolix N=622	Leuprorelina N=308	HR (IC95%)	p	RRR instantáneo (IC95%)
UI/L	1,72 (SD: 1,376)	5,95 (SD: 3,071)	NA	<0,0001	NA
Análisis Final					
Supervivencia libre de resistencia a la castración	Relugolix N=622	Leuprorelina N=308	HR (IC95%)	p	RRR instantáneo (IC95%)
Proporción de pacientes libres de resistencia a la castración en día 337	86,82 (IC 95%: 84,00, 89,18)	87,33 (IC 95%: 83,21, 90,50)	1,0335 (0,7154, 1,4930)	0,8937	-3% (-49 a 28)
Diferencia con leuprorelina	-0,50 (-4,94, 3,93)		NA	NA	NA
Incidencia acumulada de recuperación de testosterona a > 280 ng/dL en el seguimiento de 90 días*	Relugolix N=622	Leuprorelina N=308	HR (IC95%)	p	RRR instantáneo (IC95%)
Proporción de pacientes	53,93% (IC 95%: 45,20, 63,16)	3,23% (IC 95%: 0,46, 20,77)	NA	0,0017	NA

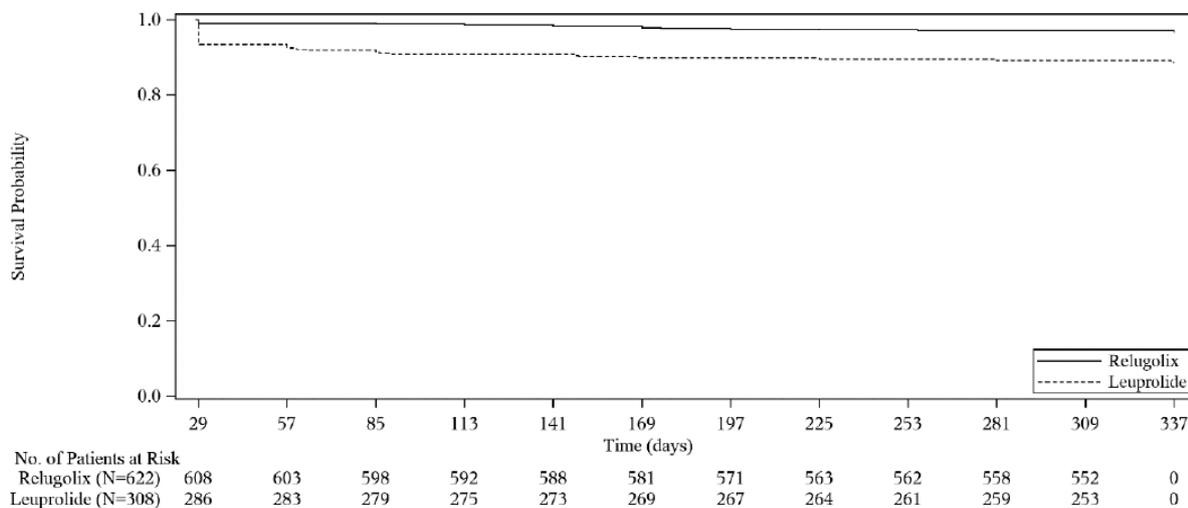
NE: No evaluable; NA: No aplicable; SD: desviación estándar

\*Análisis exploratorio

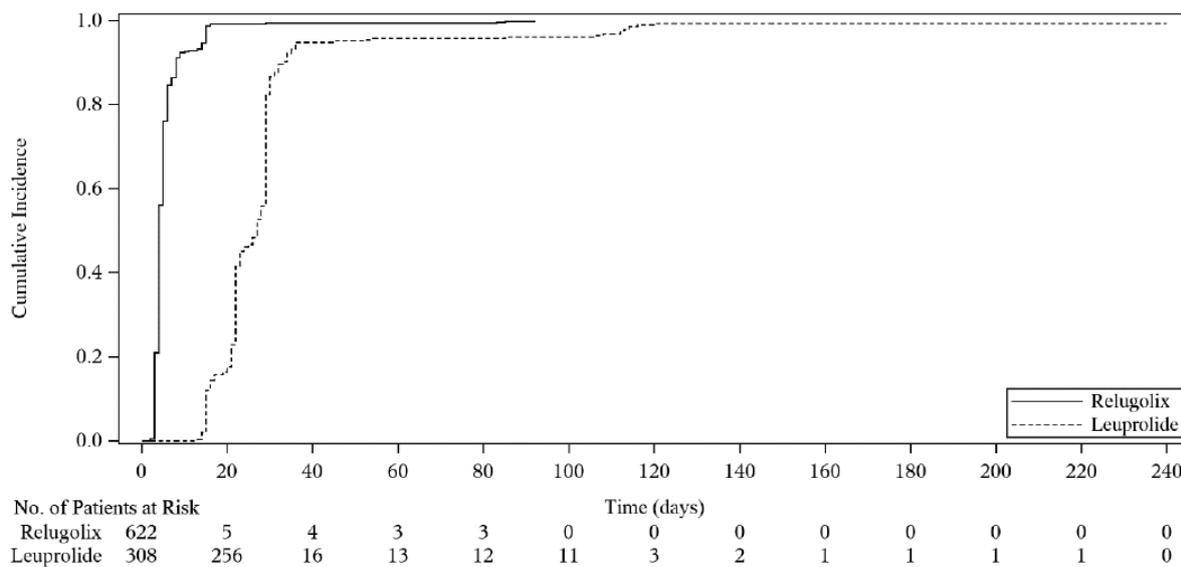
Fecha de corte de los datos: 10 de diciembre de 2019



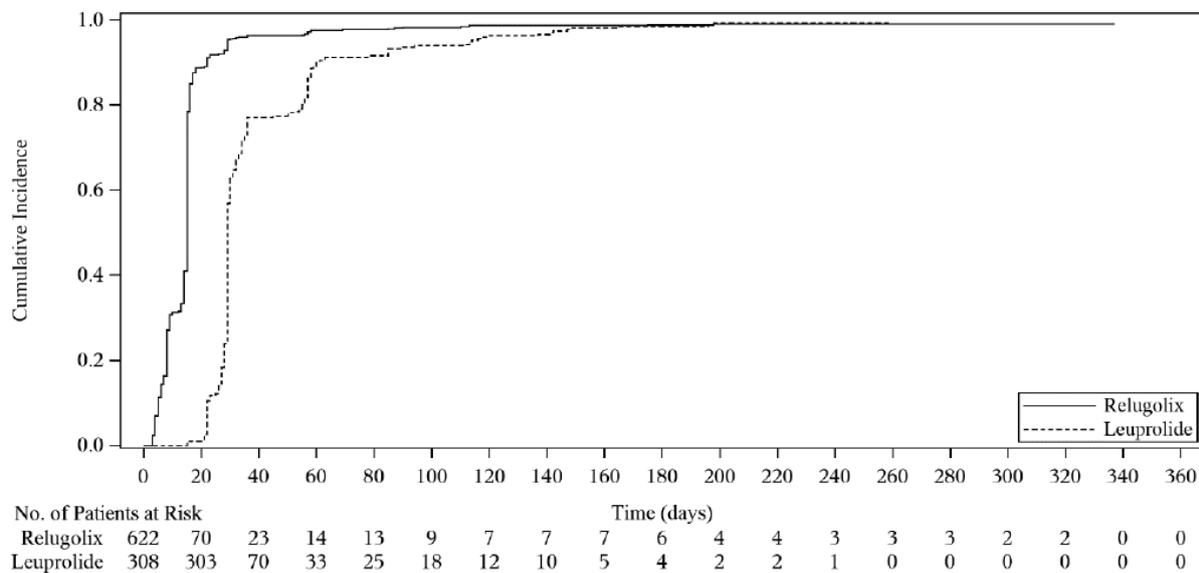
**Figura 1.** Curvas de Kaplan-Meier para tasa de castración sostenida (< 50 ng/dL)- Fecha del cierre de datos: 10 de diciembre de 2019.



**Figura 2.** Incidencia acumulada del tiempo hasta la castración inicial (< 50 ng/dL).



**Figura 3.** Incidencia acumulada del tiempo hasta la castración profunda (< 20 ng/dL).



**Figura 4.** Gráficos de Kaplan-Meier para supervivencia libre de resistencia a la castración- Fecha de cierre de datos: 20 de septiembre de 2020.

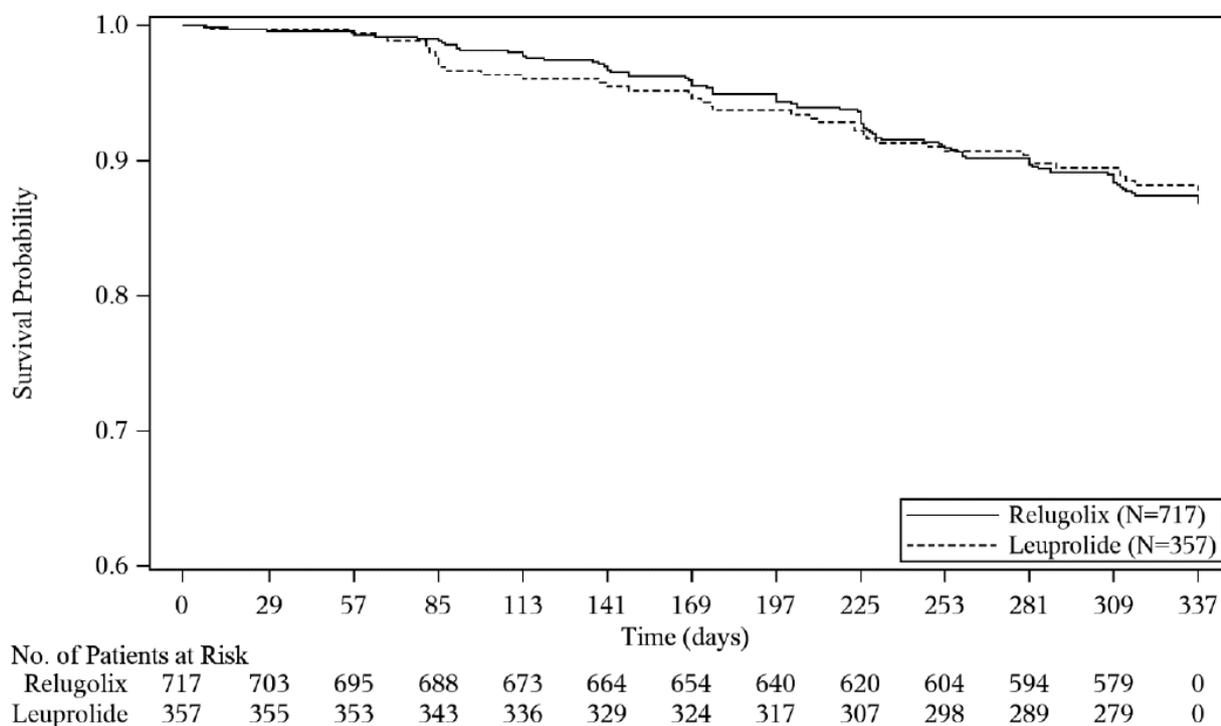
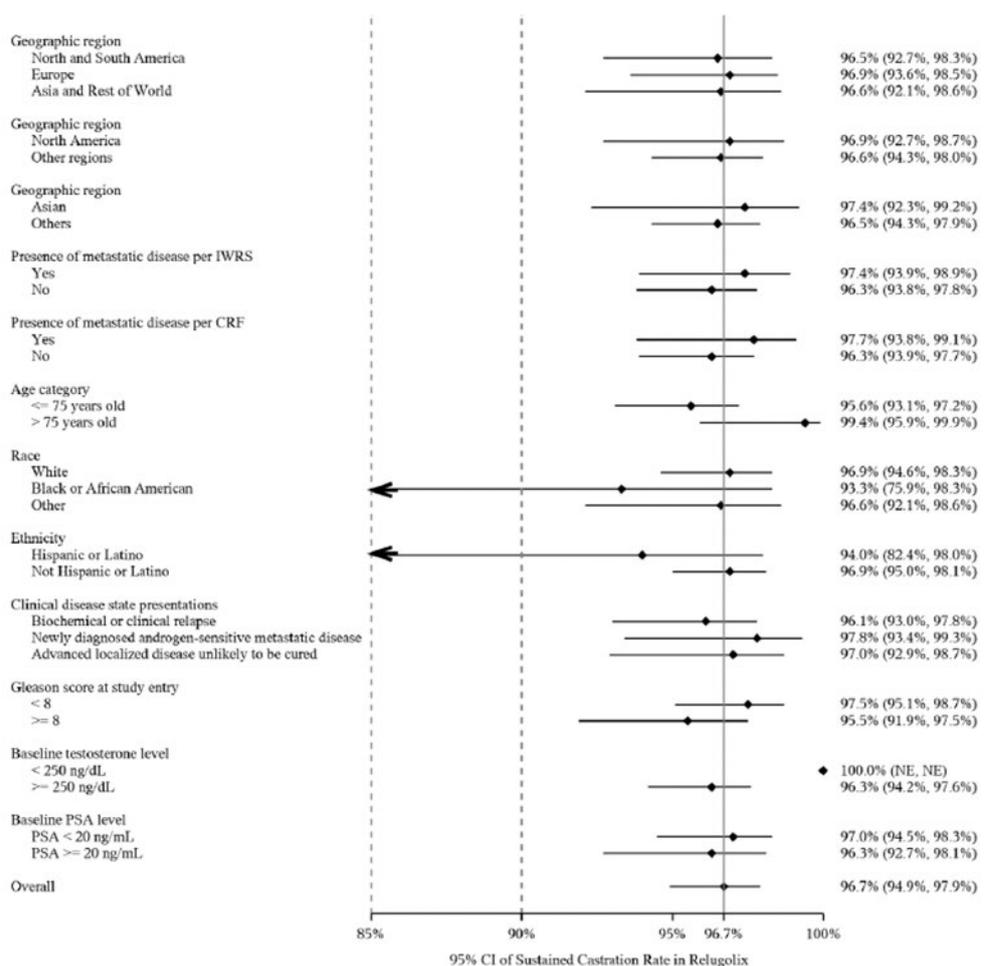


Figura 5. Forest plot del análisis de subgrupos del estudio HERO



## Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las Cifras del Cáncer en España 2023. 2023 [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 12]. Disponible en: [https://seom.org/images/Las\\_cifras\\_del\\_Cancer\\_en\\_Espana\\_2023.pdf](https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf)
3. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España. 2022 [Internet]. 2023 [cited 2023 Jan 10]. Disponible en: [https://seom.org/images/LAS\\_CIFRAS\\_DEL\\_CANCER\\_EN\\_ESPANA\\_2022.pdf](https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf)
4. González Del Alba A, Méndez-Vidal MJ, Vazquez S, Castro E, Climent MA, Gallardo E, Gonzalez-Billalbeitia E, Lorente D, Maroto JP AJA. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020). *Clin Transl Oncol.* 2021;23(5):969–79.
5. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7–33.
6. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España. 2021 [Internet]. [cited 2021 Jun 17]. Disponible en: [https://seom.org/images/Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espana\\_2021.pdf](https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espana_2021.pdf)
7. Moul JW. Hormone naïve prostate cancer: predicting and maximizing response intervals. *Asian J Androl.* 2015;17(6):929–35.
8. Shirley M. Relugolix: A Review in Advanced Prostate Cancer. *Target Oncol.* 2023;18(2):295–302.
9. Saad F, Shore ND. Relugolix: a novel androgen deprivation therapy for management of patients with advanced prostate cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:1758835921998586.
10. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, Gillessen S, Van der Kwast T BRG. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):9.
11. Li Z et al. Conversion of abiraterone to D4A drives anti-tumour activity in prostate cancer. *Nature.* 2015;523:347–351.
12. Schalken J FJM. Enzalutamide: targeting the androgen signalling pathway in metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2016;117:215–225.
13. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1119–34.
14. European Medicines Agency. Relugolix (Orgovyx®): European Public Assessment Report. 2022.
15. Shore ND, Saad F, Cookson MS, et al. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2187–96.
16. Kamada S, Sakamoto S, Ando K, et al. Nadir testosterone after long-term followup predicts prognosis in patients with prostate cancer treated with combined androgen blockade. *J Urol.* 2015;194:1264–70.
17. Morote J, Orsola A, Planas J, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen-deprivation therapy. *J Urol.* 2007;178:1290–5.
18. Perachino M, Cavalli V, Bravi F. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: Prognostic significance? *BJU Int.* 2010;105:648–51.
19. Pickles T, Hamm J, Morris WJ, et al. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: Does it happen and does it matter? *BJU Int.* 2012;110:E500–7.
20. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2008;102(11):1531–8.
21. George DJ, et al. Impact of Concomitant Prostate Cancer Medications on Efficacy and Safety of Relugolix Versus Leuprolide in Men With Advanced Prostate Cancer [published online ahead of print, 2023 Mar 24]. *Clin Genitourin Cancer.* 2023;S1558-7673(23)00068-X. doi:10.1016/j.clgc.2023.03.009
22. De La Cerda J, et al. A Phase I Clinical Trial Evaluating the Safety and Dosing of Relugolix with Novel Hormonal Therapy for the Treatment of Advanced Prostate Cancer [published online ahead of print, 2023 Apr 15]. *Target Oncol.* 2023;10.1007/s11523-023-00967-5. doi:10.1007/s11523-023-00967-5
23. Brown G, Belkoff L, Hafron JM, et al. Coadministration of Apalutamide and Relugolix in Patients with Localized Prostate Cancer at High Risk for Metastases [published online ahead of print, 2022 Dec 6]. *Target Oncol.* 2022;10.1007/s11523-022-00932-8. doi:10.1007/s11523-022-00932-8



24. Kasparian S, Wei O, Tsai NC, et al. A Practical Guide to Relugolix: Early Experience With Oral Androgen Deprivation Therapy. *Oncologist*. 2023;28(8):699-705. doi:10.1093/oncolo/oyad036
25. Tombal B, Collins S, Morgans AK, et al. Impact of Relugolix Versus Leuprolide on the Quality of Life of Men with Advanced Prostate Cancer: Results from the Phase 3 HERO Study [published online ahead of print, 2023 Oct 11]. *Eur Urol*. 2023;S0302-2838(23)03099-3. doi:10.1016/j.eururo.2023.09.007
26. Vis AN, van der Sluis TM, Al-Itejawi HHM, van Moorselaar RJA, Meuleman EJH. Risk of disease flare with LHRH agonist therapy in men with prostate cancer: myth or fact? . *Urol Oncol*. 2015;33:7-15.
27. Krakowsky Y, Morgentaler A. Risk of testosterone flare in the era of the saturation model: one more historical myth. *Eur Urol Focus*. 2019;5:81-9.
28. Sari Motlagh R, Abufaraj M, Mori K, et al. The Efficacy and Safety of Relugolix Compared with Degarelix in Advanced Prostate Cancer Patients: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Eur Urol Oncol*. 2022;5(2):138-45.
29. Mangan S, Zarychanski R, Pilote L, et al. Intermittent vs continuous androgen deprivation therapy for prostate cancer. a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* . 2015;1:1261-9.
30. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367:895-903.
31. Ritch C, Cookson M. Recent trends in the management of advanced prostate cancer. *FI000Res*. 2018;7:1513.
32. Srivastava K, Arora A, Kataria A, et al. Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:419-34.
33. Kasparian S, Wei O, Tsai NC, et al. A Practical Guide to Relugolix: Early Experience With Oral Androgen Deprivation Therapy [published online ahead of print, 2023 Mar 8]. *Oncologist*. 2023.
34. Behl AS, Ellis LA, Pilon D, Xiao Y, Lefebvre P. Medication adherence, treatment patterns, and dose reduction in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving abiraterone acetate or enzalutamide. *Am Health Drug Benefits*. 2017;10:296-303.
35. Lafeuille M-H, Grittner AM, Lefebvre P, et al. Adherence patterns for abiraterone acetate and concomitant prednisone use in patients with prostate cancer. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20:477-84.
36. Knutsson A, Hsiung S, Celik S, Rattik S, Mattisson IY, Wigren M, et al. Treatment with a GnRH receptor agonist, but not the GnRH receptor antagonist degarelix, induces atherosclerotic plaque instability in ApoE(-/-) mice. *Sci Rep* . 2016;6:26220.
37. Tivesten A, Pinthus JH, Clarke N, Duivenvoorden W, Nilsson J. Cardiovascular risk with androgen deprivation therapy for prostate cancer: potential mechanisms. *Urol Oncol* . 2015;33:464-75.
38. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, Grady J, Olesen TK, Nilsson J. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and antagonist. *Eur Urol*. 2014;65:565-73.
39. Margel D, Peer A, Ber Y. Cardiovascular morbidity in a randomized trial comparing GnRH agonist and GnRH antagonist among patients with advanced prostate cancer and preexisting cardiovascular disease. *J Urol*. 2019;202:1199-208.
40. George G, Garmo H, Scailteux L-M, Balusson F, De Coster G, De Schutter H, et al. Risk of cardiovascular disease following gonadotropin-releasing hormone agonists vs antagonists in prostate cancer: Real-world evidence from five databases. *Int J Cancer*. 2021;148:2203-11.
41. Hupe MC, Hammerer P, Ketzer M, Kossack N, Colling C, Merseburger AS. Retrospective Analysis of Patients With Prostate Cancer Initiating GnRH Agonists/Antagonists Therapy Using a German Claims Database: Epidemiological and Patient Outcomes. *Front Oncol*. 2018;8:543.
42. Perrone V, Esposti LD, Giacomini E, Veronesi C, Blini V, Oderda M. Cardiovascular Risk Profile in Prostate Cancer Patients Treated with GnRH Agonists versus Antagonists: An Italian Real-World Analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:393-401.
43. Higano CS, Crawford ED, Shore ND, Bosnyak Z, Malmberg A, Klotz ANL. Risk of cardiovascular events with degarelix versus leuprorelin after biochemical relapse of prostate cancer: Exploratory analysis of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2015;33((Suppl7)):151.
44. Cirne F, Aghel N, Petropoulos JA, et al. The cardiovascular effects of gonadotropin-releasing hormone antagonists in men with prostate cancer. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8(3):253-62.



45. Lopes RD, Higano CS, Slovin SF, et al. Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprorelin in Patients With Prostate Cancer: The Primary Results of the PRONOUNCE Randomized Trial [published correction appears in *Circulation*. 2021 Oct 19;144(16):e273]. *Circulation*. 2021;144(16):1295–307.
46. Lee D, Nielsen SK, van Keep M, Andersson F, Greene D. Quality of life improvement in patients treated with degarelix versus leuprorelin for advanced prostate cancer. *J Urol*. 2015;193(3):839–46.
47. Mason M, Maldonado Pijoan X, Steidle C, et al. Neoadjuvant androgen deprivation therapy for prostate volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in men with intermediate- to high-risk prostate cancer: a randomised non-inferiority trial of degarelix versus goserelin plus bicalutamide. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25(3):190–6.
48. Hosseini SA, Rajabi F, Akbari Sari A, Ayati M, Heidari S, Ghamary F. Degarelix for the treatment of advanced prostate cancer compared with GnRh-Agonists: a systematic review and meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran*. 2016;30(317).
49. Zengerling F, Jakob JJ, Schmidt S, et al. Degarelix for treating advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):CD012548.
50. Sciarra A, Fasulo A, Ciardi A, et al. A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(27):e3845.
51. Abufaraj M, Iwata T, Kimura S, et al. Differential Impact of Gonadotropin-releasing Hormone Antagonist Versus Agonist on Clinical Safety and Oncologic Outcomes on Patients with Metastatic Prostate Cancer: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur Urol*. 2021;79(1):44–53.
52. Halabi S, Vogelzang NJ, Ou SS, Owzar K, Archer L, Small EJ. Progression-free survival as a predictor of overall survival in men with castrate-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2766–71.
53. Ozono S, Tsukamoto T, Naito S, et al. Efficacy and safety of 3-month dosing regimen of degarelix in Japanese subjects with prostate cancer: a phase III study. *Cancer Sci*. 2018;109:1920–9.

