

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
IPT-270/V1/29042024

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de relugolix/estradiol/acetato de noretisterona (Ryeqo®) en el tratamiento sintomático de la endometriosis en mujeres con antecedentes de tratamiento médico o quirúrgico previo de su endometriosis

Fecha de publicación: 29 de abril de 2024

## Índice

|  |    |
|--|----|
| Introducción.....                          | 1  |
| Principio activo (Nombre Comercial®) ..... | 2  |
| Farmacología.....                          | 2  |
| Eficacia.....                              | 3  |
| Seguridad.....                             | 8  |
| Discusión .....                            | 10 |
| Conclusión.....                            | 13 |
| Grupo de expertos .....                    | 15 |
| Anexo.....                                 | 16 |
| Referencias.....                           | 18 |

## Introducción

La endometriosis es una enfermedad crónica e inflamatoria asociada a dolor pélvico e infertilidad caracterizada por lesiones extrauterinas de tejido similar al endometrio (1, 2, 3). Afecta a entre un 10 y un 15% de las mujeres en edad reproductiva, lo que se traduce en más de 2 millones de mujeres en España, 14 millones en Europa y 176 millones en todo el mundo (4).

La endometriosis es una enfermedad hormonodependiente. La proliferación de las lesiones endometriósicas (también denominadas implantes) requiere estradiol. Como resultado, el tejido endometriósico puede crecer y sangrar como lo hace el revestimiento uterino durante el ciclo menstrual. En comparación con el endometrio normal, los implantes endometriósicos se caracterizan por la sobreproducción de prostaglandinas, estrógenos y citocinas, que favorecen la implantación del endometrio ectópico. Además, los implantes tienen vías de síntesis de estrógenos reguladas al alza. Aparte de receptores para estrógenos, se han encontrado receptores de progesterona y andrógenos en el tejido endometriósico, aunque en menor cantidad que en el tejido endometrial (5). El sangrado, la inflamación y las cicatrices asociadas a las lesiones endometriósicas pueden causar dolor. Lo más habitual es que el dolor se produzca con la menstruación (dismenorrea), entre menstruaciones o dolor pélvico no menstrual (DPNM) y/o con las relaciones sexuales



(dispareunia). Algunas mujeres también experimentan dolor al orinar (disuria) o dolor al defecar (disquecia). Otros síntomas suelen ser sangrados abundantes y/o irregulares, trastornos intestinales, trastornos urinarios, cansancio o fatiga crónica (1,5).

El tratamiento de la endometriosis depende de la extensión de la enfermedad, de sus síntomas, de la voluntad de embarazo y edad de las pacientes y, de los tratamientos previos. La endometriosis se puede tratar con medicamentos, cirugía o ambos. Además, los síntomas de la endometriosis pueden tener un profundo impacto emocional y por ello es importante el soporte psico-emocional. El ejercicio y la rehabilitación-fisioterapia también tienen pueden tener un papel relevante como terapias complementarias.

La terapia médica se puede dividir en tratamiento con fármacos antiinflamatorios (AINES por lo general) y tratamientos hormonales (1). La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE, por sus siglas en inglés) recomienda ofrecer AINES u otros analgésicos solos o en combinación con terapia hormonal para reducir el dolor asociado a endometriosis. El objetivo del tratamiento hormonal es generar amenorrea y suprimir la ovulación, disminuir la frecuencia de la menstruación y la cantidad de flujo menstrual. De esta manera, al inducir el reposo del tejido endometriótico, disminuye la respuesta inflamatoria y los síntomas dolorosos asociados a la enfermedad. Respecto a la terapia hormonal, los tratamientos más prescritos para la endometriosis incluyen fármacos que modifican el entorno hormonal, ya sea suprimiendo la actividad ovárica o actuando directamente sobre los receptores de esteroides y las enzimas que se encuentran en las lesiones. Entre ellos se incluyen progestágenos (orales o sistemas de implantación como el sistema intrauterino de levonorgestrel (LNG-IUS)), anticonceptivos orales combinados, los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), los antagonistas de la GnRH, el danazol y los inhibidores de la aromataza (IA) (1). Todos estos a excepción de los IA cuyo uso se encuentra ampliamente cuestionado en la literatura científica, producen una reducción clínicamente significativa del dolor en comparación con placebo y la magnitud de este efecto parece ser similar en todos ellos (6). En general, estas terapias se consideran efectivas en el tratamiento del dolor (aunque con recurrencias si se interrumpe), pero no hay fármacos efectivos en la eliminación definitiva de la endometriosis.

El tratamiento quirúrgico se recomienda en caso de dolor persistente o invalidante a pesar de tratamiento médico., contraindicaciones o rechazo al tratamiento farmacológico, necesidad de un diagnóstico tisular de endometriosis., exclusión de malignidad de una masa anexial, afectación extensa (obstrucción intestinal, ureteral, o lesión de nervio pélvico, etc.) o con el fin de preservar la fertilidad, en endometriosis moderada o grave que distorsiona la anatomía (7).

No obstante, en ocasiones, las lesiones endometrióticas pueden volver a aparecer después de la cirugía. La tasa de recidiva de la endometriosis es impredecible, pero suele oscilar entre el 5 y el 20% anual (5). Además, la cirugía en sí misma puede resultar en la formación de adherencias que también contribuirán al dolor experimentado por las pacientes. Por lo tanto, dado que la cirugía no está exenta de complicaciones, siempre que sea adecuado se recomienda optar por un tratamiento farmacológico previamente.

## **Relugolix/Estradiol/Acetato de noretisterona (Ryeqo®)**

Ryeqo® está indicado en mujeres adultas en edad reproductiva para el tratamiento sintomático de la endometriosis en mujeres con antecedentes de tratamiento médico o quirúrgico previo de su endometriosis (7). Además de esta indicación, relugolix/estradiol/noretisterona está indicado en el tratamiento de los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos (8).

El tratamiento con Ryeqo® debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de miomas uterinos y/o endometriosis. Ryeqo® está disponible en forma de dosificación oral. Cada comprimido contiene 40 mg de relugolix, 1 mg de estradiol (E2) y 0.5 mg de acetato de noretisterona (NETA) (9).

Al iniciar el tratamiento, el primer comprimido debe tomarse en los 5 días siguientes al inicio de la hemorragia menstrual. Si el tratamiento se inicia en otro día del ciclo menstrual, pueden producirse inicialmente hemorragias irregulares y/o abundantes. Este medicamento puede tomarse sin interrupción. No obstante, debe considerarse la interrupción cuando la paciente entre en la menopausia, ya que se sabe que los síntomas tanto de los miomas uterinos como de la endometriosis remiten cuando comienza la menopausia (9).

## Farmacología

Relugolix es un antagonista no peptídico del receptor de GnRH que se une a los receptores de GnRH de la hipófisis anterior y los inhibe. Esto provoca una disminución dependiente de la dosis en la liberación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH) de la glándula pituitaria anterior. Como resultado, se reducen las concentraciones circulantes de LH y FSH. La reducción de las concentraciones de FSH impide el crecimiento y desarrollo folicular, reduciendo así la producción de estrógenos. La prevención del aumento de LH inhibe la ovulación y el desarrollo del cuerpo lúteo, lo que impide la producción de progesterona.

El estradiol es un potente agonista de los subtipos de receptores nucleares de estrógenos (RE). El estradiol administrado exógenamente alivia los síntomas asociados a un estado hipoestrogénico, como los síntomas vasomotores y la pérdida de densidad mineral ósea.

El acetato de noretisterona es un progestágeno sintético. Dado que los estrógenos favorecen el crecimiento del endometrio, la adición de un progestágeno reduce el riesgo de hiperplasia endometrial inducida por estrógenos en mujeres no hysterectomizadas.

## Eficacia

### Estudios MVT-601-3101 (SPIRIT 1) y MVT-601-3102 (SPIRIT 2)

La eficacia de Relugolix/Estradiol/Acetato de noretisterona una vez al día en pacientes con endometriosis se evaluó en dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 24 semanas de duración, en pacientes de 18 a 50 años con dolor moderado a intenso asociado a endometriosis (estudios MVT-601-3101 y MVT-601-3102). Dado que estos estudios eran dos réplicas, se describen conjuntamente.

### Diseño

Para su inclusión en estos estudios los pacientes debían tener endometriosis confirmada por visualización directa durante intervención quirúrgica y/o confirmación histológica y debían tener dolor de moderado a intenso evaluado según una escala de valoración numérica (NRS) de 11 puntos, concretamente debían obtener una puntuación en la escala de dismenorrea NRS (numerical rating scale)  $\geq 4,0$  en al menos 2 días y:

- Tener una puntuación media de dolor pélvico no menstrual (DPNM) NRS  $\geq 2,5$ , o
- Tener una puntuación media DPNM NRS  $\geq 1,25$  y DPNM NRS  $\geq 5,0$  en  $\geq 4$  días

Entre los criterios de exclusión más relevantes estuvieron patología dolorosa abdominal de otra causa diferente a la endometriosis, falta de respuesta a tratamientos previos, haberse sometido a una intervención quirúrgica para el tratamiento de la endometriosis en los 3 meses anteriores, tener una puntuación z de la Densidad Mineral Ósea  $< -2,0$  en la columna vertebral, la cadera total o el cuello femoral durante el periodo de rodaje, antecedentes de osteoporosis u otra enfermedad ósea metabólica, hiperparatiroidismo, hiperprolactinemia, adenoma hipofisario conocido, hipertiroidismo, anorexia nerviosa o fractura traumática desde la posición de pie o atraumática (excepto si fracturas de cráneo, cara, tobillo o dedos. Asimismo, otro motivo de exclusión sería tener antecedentes de uso de bifosfonatos, calcitonina, calcitriol, ipriflavona, teriparatida, denosumab o cualquier otro medicamento distinto de los preparados de

calcio y vitamina D para tratar la pérdida de DMO. Tampoco se permitió incluir a sujetos en tratamiento con dosis bajas de E2/NETA, con enfermedades autoinmunes sistémicas, con eGFR  $\leq 60$  ml/min, con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, con ictericia o enfermedad hepática activa actual conocida o mujeres embarazadas.

Las mujeres que cumplían todos los criterios de inclusión fueron aleatorizadas en una proporción 1:1:1 para recibir tratamiento doble ciego una vez al día con:

- Brazo 1: relugolix 40 mg (comprimido), coadministrado con E2 1 mg y NETA 0,5 mg (cápsula) durante 24 semanas.
- Brazo 2: relugolix 40 mg (comprimido) en monoterapia con placebo (comprimido) durante 12 semanas, seguido de relugolix 40 mg (comprimido) coadministrado con E2 1 mg y NETA 0,5 mg (cápsula) durante 12 semanas: relugolix + E2/NETA retardado
- Brazo 3: placebo (comprimido y cápsula) durante 24 semanas

### SPIRIT 1 & SPIRIT 2: Variables de eficacia

Se definieron dos variables de eficacia co-primarias:

1. Proporción de pacientes que cumplen los criterios de respuesta a la dismenorrea en el periodo de evaluación del dolor de la semana 24/al final del ensayo, logrando una reducción media en las puntuaciones NRS de la dismenorrea de al menos 2,8 puntos y sin aumento en el uso de medicación analgésica registrado en un diario electrónico.
2. Proporción de pacientes que cumplen los criterios de respuesta al DPNM en el periodo de evaluación del dolor de la semana 24/al final del ensayo, logrando una reducción media en las puntuaciones NRS de la dismenorrea de al menos 2,1 puntos y sin aumento en el uso de medicación analgésica registrado en un diario electrónico.

Las variables secundarias principales fueron las siguientes:

1. Cambio desde el inicio hasta la semana 24 en la puntuación del dolor asociado a la endometriosis según el cuestionario EHP-30 (Endometriosis Health Profile).
2. Cambio medio por mínimos cuadrados de NRS para la dismenorrea a las 24 semanas/final del ensayo.
3. Cambio medio por mínimos cuadrados de NRS para DPNM a las 24 semanas/final del ensayo.
4. Cambio medio por mínimos cuadrados de NRS en el dolor pélvico (total) a las 24 semanas/final del ensayo.
5. Proporción de pacientes que no utilizan opioides especificados en el protocolo para el dolor asociado a la endometriosis a las 24 semanas/final del ensayo.
6. Cambio medio por mínimos cuadrados de NRS para dispareunia a las 24 semanas/final del ensayo.
7. Proporción de pacientes que no utilizan analgésicos para el dolor asociado a la endometriosis a las 24 semanas/final del ensayo (en SPIRIT 1) y cambio desde el inicio hasta la semana 24/final del ensayo en el uso de analgésicos especificados en el protocolo para el dolor asociado a la endometriosis según el recuento medio de comprimidos, por mínimos cuadrados (en SPIRIT 2).

El objetivo primario fue comparar el grupo tratado con relugolix + E2/NETA (brazo 1) y el grupo tratado con placebo (brazo 2) en cuanto al nivel de dismenorrea y DPNM después de 24 semanas, utilizando la puntuación NRS medida diariamente. El brazo adicional del grupo de relugolix + E2/NETA retardado (brazo 2), se incluyó para evaluar la capacidad para mitigar los efectos adversos del estado hipoestrogénico (pérdida de densidad mineral ósea (a las 12 y 24 semanas) y síntomas vasomotores (a las 12 semanas)) provocados por la monoterapia con relugolix en comparación con el brazo 1 (relugolix + E2/NETA).

A todas las mujeres elegibles que completaron 24 semanas de tratamiento en uno de los dos ensayos pivotaes, se les ofreció la oportunidad de inscribirse en un estudio abierto de extensión de eficacia y seguridad (MVT-601-3103) de otras 80 semanas (8).

En el conjunto de ambos estudios pivotaes, el 83,2% de las mujeres tenían intervenciones quirúrgicas previas para el tratamiento de la endometriosis y el uso previo de medicación para la endometriosis era casi universal al inicio del estudio (98,6%), casi todas las pacientes (92,6%) utilizaban analgésicos para el dolor pélvico, incluido el 29,1% de las pacientes en SPIRIT 1 y el 48,4% de las pacientes en SPIRIT 2 que utilizaban opioides (8). Las farmacoterapias previas más frecuentes para la endometriosis fueron el dienogest (19,4%), los anticonceptivos orales de estrógeno-progestina (15,2%) y los agonistas de la GnRH (7,6%) (10). La media de edad de las mujeres fue de 34 años y el índice de masa corporal medio fue de 26 kg/m<sup>2</sup>. Aproximadamente el 91% de las mujeres eran de raza blanca, el 6% de raza negra y el 3% de otras razas (10).

Sólo se permitió el uso de medicamentos analgésicos pre-especificados durante los estudios (de nivel 1: ibuprofeno y nivel 2: opioides menores en monoterapia o combinación con paracetamol).

## Resultados

Los análisis de eficacia se realizaron utilizando la población por intención de tratar modificada (mITT), definida como todos los pacientes aleatorizados que recibieron cualquier cantidad de fármaco del estudio (relugolix/placebo o E2/NETA/placebo).

En los sujetos tratados con relugolix +E2/NETA, la media de mínimos cuadrados de NRS para la dismenorrea disminuyó de 7,3 a 1,8 en SPIRIT 1 y de 7,2 a 1,7 en SPIRIT 2 (ambos  $p < 0,0001$  frente a placebo) entre el inicio y la semana 24, lo que representa una reducción del 73% con respecto al valor basal en SPIRIT 1 y una reducción del 75% con respecto al valor basal en SPIRIT 2. La media de mínimos cuadrados de NRS para la dismenorrea en los grupos placebo fue de 5,0 en SPIRIT 1 y de 4,9 en SPIRIT 2 a las 24 semanas (8).

La puntuación media del NRS de dolor pélvico no menstrual también disminuyó significativamente desde el inicio hasta la semana 24 en las mujeres tratadas con terapia combinada con relugolix en comparación con placebo: de 5,8 a 2,9 (reducción del 50%;  $p = 0,0002$ ) en SPIRIT 1 y de 5,9 a 2,9 (reducción del 49%;  $p = 0,0012$ ) en SPIRIT 2 (8).

En ambos estudios, la proporción de mujeres en el grupo de relugolix + E2/NETA que cumplió los dos criterios de valoración coprimarios de eficacia, resultó ser superior y estadísticamente significativa en comparación con placebo.

Para la dismenorrea, la proporción de respondedoras fue del 74,5% en SPIRIT 1 y el 75,1% en SPIRIT 2, en el grupo de tratamiento con relugolix + E2/NETA, frente al 26,9% y el 30,5% en el grupo placebo, respectivamente. Las diferencias observadas entre grupos fueron del 47,6% y el 44,9%.

Para el DNMP, la proporción de respondedoras fue del 58,5% y el 65,9%, respectivamente, que cumplieron los criterios de respondedores en el grupo de tratamiento con combinaciones de relugolix, en comparación con el 39,6% y el 42,5% en el grupo placebo, respectivamente. Las diferencias observadas entre grupos fueron del 18,9% y el 23,4%.

En cuanto al inicio de los efectos descritos, se observó que el 16-19% de mujeres en el grupo de tratamiento con relugolix+E2/NETA, cumplía los criterios de respuesta para la dismenorrea tras 4 semanas de tratamiento, y > 50% a las 8 semanas. Para el DPNM, el 14-22% cumplió los criterios de respuesta a las 4 semanas y más del 50% después de 12-16 semanas. Para ambos criterios de valoración, nunca se alcanzó una proporción >50% en el grupo placebo (8).

Los resultados fueron consistentes entre los dos estudios. (ver Tablas 1 y 2).

**Tabla 1.** Resultados de las variables co-primarias de eficacia en los estudios SPIRIT 1 y SPIRIT 2

| Variables   | SPIRIT 1            |   |                      | SPIRIT 2            |   |                      |
|---|---------------------|---|----------------------|---------------------|---|----------------------|
|   | Ryeqo®<br>(N = 212) | Tratamiento combinado con relugolix diferido<br>(N = 211) | Placebo<br>(N = 212) | Ryeqo®<br>(N = 206) | Tratamiento combinado con relugolix diferido<br>(N = 206) | Placebo<br>(N = 204) |
| Número (%) de sujetos que cumplieron los criterios de respuesta a la dismenorrea              | 158 (74.5%)         | 151 (72%)   | 57 (26.9%)           | 155 (75.2%)         | 150 (73%)   | 62 (30.4%)           |
| Número (%) de sujetos que cumplieron los criterios de respuesta al dolor pélvico no menstrual | 124 (58.5%)         | 122 (58%)   | 84 (39.6%)           | 136 (66.0%)         | 109 (53%)   | 87 (42.6%)           |

**Tabla 2.** Resultados de las variables de eficacia secundarias principales en los estudios SPIRIT 1 y SPIRIT 2.

| Variables  | SPIRIT 1            |  |                      | SPIRIT 2            |  |                      |
|--|---------------------|--|----------------------|---------------------|--|----------------------|
|  | Ryeqo®<br>(N = 212) | Tratamiento combinado con relugolix diferido | Placebo<br>(N = 212) | Ryeqo®<br>(N = 206) | Tratamiento combinado con relugolix diferido | Placebo<br>(N = 204) |
| Cambio desde el inicio hasta la semana 24 en la puntuación del dolor asociado a la endometriosis según el cuestionario EHP-30 (DE) | -33.8 (1.83)        | -32,1 (1,8)                                  | -18.7 (1.83)         | -32.2 (1.68)        | -30,8 (1,7)                                  | -19.9 (1.69)         |
| Cambio medio por mínimos cuadrados de NRS para la dismenorrea a las 24 semanas/final del ensayo (DE)                               | -5.1 (0.19)         | -4,9 (0,2)                                   | -1.8 (0.19)          | -5.1 (0.19)         | -4,6 (0,2)                                   | -2.0 (0.19)          |
| Cambio medio por mínimos cuadrados de NRS para DPNM a las 24 semanas/final del ensayo (DE)   | -2.9 (0.18)         | -2,8 (0,2)                                   | -2.0 (0.18)          | -2.7 (0.17)         | -2,5 (0,2)                                   | -2.0 (0.17)          |

|   |             |            |             |                  |            |                  |
|---|-------------|------------|-------------|------------------|------------|------------------|
| Cambio medio por mínimos cuadrados de NRS en el dolor pélvico (total) a las 24 semanas/final del ensayo.  | -3.1 (0.17) | -2,9 (0,2) | -1.9 (0.17) | -2.9 (0.16)      | -2,7 (0,2) | -2.0 (0.17)      |
| Proporción de pacientes que no utilizan opioides especificados en el protocolo para el dolor asociado a la endometriosis a las 24 semanas/final del ensayo (DE) | 182 (85.8%) | 174 (83%)  | 162 (76.4%) | 169 (82.0%)      | 168 (82%)  | 135 (66.2%)      |
| Cambio medio por mínimos cuadrados de NRS para dispareunia a las 24 semanas/final del ensayo (DE)   | -2.4 (0.21) | -2,2 (0,2) | -1.7 (0.22) | -2.4 (0.19)      | -2,3 (0,2) | -1.9 (0.19)      |
| Proporción de pacientes que no utilizan analgésicos para el dolor asociado a la endometriosis a las 24 semanas/final del ensayo.                                | 119 (56.1%) | 123 (58%)  | 65 (30.7%)  | No significativo |            | No significativo |

Los resultados de eficacia en las variables secundarias principales muestran los beneficios del tratamiento con relugolix + E2/NETA en los tipos comunes de dolor experimentados por las mujeres con endometriosis (dismenorrea, DPNM, dolor pélvico general y dispareunia). Asimismo, es importante destacar que los efectos del dolor sobre la función diaria, evaluados por el dominio de dolor EHP-30, mejoraron significativamente en el grupo de terapia combinada con relugolix en comparación con placebo. Además, el número de mujeres en los grupos de combinación de relugolix libres de opioides en la semana 24 fue superior al observado en el grupo placebo (85.8% vs. 76.4% en SPIRTI 1 y 82.0% vs. 66.2% en SPIRT 2) (ver Tabla 2).

#### Estudio de Extensión a Largo Plazo

Del total de 1261 pacientes aleatorizados, (1044 completaron los estudios pivotaes), 802 se inscribieron en el estudio de extensión a largo plazo (LTE, por sus siglas en inglés) y de éstos, 681 completaron 52 semanas de tratamiento y 501 completaron 104 semanas de tratamiento. El efecto de relugolix+E2/NETA observado en los estudios pivotaes SPIRT 1 y SPIRT 2 se mantuvo durante dicho estudio de 80 semanas para los criterios de valoración co-primarios (ver tabla 3). Todos los sujetos (procedentes de los tres brazos de los ensayos pivotaes) recibieron relugolix + E2/NETA en el LTE. Los resultados de eficacia de este estudio se presentan por grupo de tratamiento aleatorizado al inicio del estudio pivotal: relugolix +E2/NETA (relugolix + E2/NETA durante un máximo de 104 semanas); 12 semanas de monoterapia con relugolix 40 mg seguida de relugolix + E2/NETA durante un máximo de 92 semanas (12 + 80 semanas); y placebo: 24 semanas de placebo seguido de relugolix + E2/NETA durante un máximo de 80 semanas (8).

**Tabla 3.** Resultados de las variables co-primarias de eficacia en el LTE

| Variables   | relugolix + E2/NETA | relugolix + E2/NETA | Relugolix + E2/NETA (tras 12 semanas de relugolix 40mg monoterapia)<br><br>(relugolix +E2/NETA diferido) | Relugolix + E2/NETA (tras 12 semanas de relugolix 40mg monoterapia)<br><br>(relugolix +E2/NETA diferido) | Placebo → relugolix + E2/NETA | Placebo → relugolix + E2/NETA |
|---|---------------------|---------------------|--|--|-------------------------------|-------------------------------|
|   | A las 52 semanas    | A las 104 semanas   | A las 52 semanas   | A las 104 semanas  | A las 52 semanas              | A las 104 semanas             |
| Número (%) de sujetos que cumplieron los criterios de respuesta a la dismenorrea              | 84.8%               | 84.8%               | 82.2%  | 83%  | 75.6%                         | 80.4%                         |
| Número (%) de sujetos que cumplieron los criterios de respuesta al dolor pélvico no menstrual | 73.6%               | 75.8%               | 70.4%  | 71.7%  | 68%                           | 73.1%                         |

Además, en el grupo de relugolix + E2/NETA, se observaron resultados similares a las de la DPNM para el dolor pélvico general y la dispareunia por puntuación NRS por visita, con reducciones en ambas variables desde el inicio hasta la semana 104 del 69,4% y el 58,6%, respectivamente. Asimismo, estas mejoras en el dolor se reflejan en la reducción de la puntuación del dominio del dolor EHP-30 y en el uso de opiáceos y analgésicos en general a lo largo del LTE. La proporción de mujeres clasificadas como respondedoras en función de la reducción en el dominio de dolor EHP-30 fue del 83,6 %, 81,2 % y 79,5 % en la semana 52 y 88,6 %, 85,4 % y 86,1 % en la semana 104 en los sujetos tratados con relugolix + E2/NETA, relugolix + E2/NETA diferido y placebo seguido de relugolix +E2/NETA, respectivamente (8). Respecto al uso de analgésicos en el grupo tratado con relugolix + E2/NETA hubo un número sustancial de mujeres que quedaron libres de analgésicos (7,2% libres de analgésicos al inicio del estudio frente al 75,1% libres de analgésicos en la semana 104) y libres de opiáceos (60,6% libres de opiáceos al inicio versus 91,0% libres de opiáceos en la semana 104) (8).

## Seguridad

La seguridad de Relugolix + E2/NETA una vez al día en pacientes con endometriosis se evaluó en los dos estudios pivotaes (SPIRIT 1 y SPIRIT 2) junto con los datos de apoyo obtenidos del estudio de extensión a largo plazo MVT-601-3103. El análisis de seguridad se realizó con la población modificada por intención de tratar al igual que el análisis de eficacia.

El análisis de seguridad de Relugolix/Estradiol/Acetato de noretisterona para la indicación objeto de este informe de posicionamiento terapéutico se basa en tres poblaciones bien definidas:

- **Población 1:** conjuntos de datos procedentes de los 2 estudios pivotaes de fase 3 controlados con placebo de 24 semanas de duración

La incidencia global de eventos adversos (EA) fue mayor en el grupo de relugolix + E2/NETA que en el grupo placebo (75,8% frente a 70,4%). La incidencia fue mayor (79,4%) en el grupo de relugolix + E2/NETA retardado o brazo 2. Las interrupciones del tratamiento debidas a un acontecimiento adverso se notificaron con mayor frecuencia en el grupo

de relugolix + E2/NETA (4.5%) que en el grupo placebo (2.9%) y la mayor frecuencia fue observada en el grupo de relugolix + E2/NETA retardado (5.8%).

Los EA notificados en al menos el 2% de los pacientes del grupo de relugolix + E2/NETA en comparación con el grupo placebo, respectivamente, fueron: cefalea (33,0% frente a 26,4%), sofocos (12,0% frente a 6,7%), pérdida de densidad mineral ósea (4,3% frente a 3,1%), sangrado uterino anormal (3,1% frente a 1,4%), dolor de espalda (4,8% frente a 2,9%), disminución de la libido (3,8% frente a 1,2%), artralgia (3,6% frente a 2,2%), sequedad vulvovaginal (2,2% frente a 0,5%) y dolor de muelas (5,5% frente a 2,4%). Por otra parte, los EA asociados a un estado hipoestrogénico, como sofocos, hiperhidrosis y sequedad vulvovaginal, se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de relugolix + E2/NETA que en el grupo de placebo, pero, esta frecuencia fue menor que la observada en el grupo de relugolix + E2/NETA retardado (8,10).

- **Población 2:** conjuntos de datos procedentes del estudio de extensión de 52 semanas de los 2 estudios pivotaes de fase 3 controlados con placebo.

Los EA más frecuentes en los pacientes tratados con relugolix + E2/NETA hasta 52 semanas volvieron a ser cefalea (20,1%), sofocos (13,4%) y disminución de la densidad ósea (5,7%). La frecuencia de estos eventos no aumentó desproporcionadamente con el tratamiento a largo plazo en comparación con las primeras 24 semanas de tratamiento. Los EA relacionados con la densidad mineral ósea fueron notificados predominantemente por un único centro, contrariamente a las directrices de notificación de EA y, por tanto, la notificación no fue sistemática. Como tal, la frecuencia de estos EA no es interpretable.

- **Población 3:** basada en los pacientes que participaron en el estudio de extensión abierto (MVT-601-3103), recibiendo el tratamiento combinado con relugolix durante un total de 104 semanas.

Los datos de seguridad registrados hasta la semana 104 de tratamiento procedentes del ensayo MVT-601-3103 no se agruparon con los dos estudios pivotaes y se incluyen por separado, en esta evaluación de seguridad. En el grupo de relugolix + E2/NETA, se notificaron EA evaluados por el investigador como relacionados con el fármaco del estudio en 172 pacientes (62,1%). A lo largo de las 104 semanas de tratamiento los EA notificados con mayor frecuencia incluyeron cefalea (71 pacientes [25,6%]), sofocos (38 pacientes [13,7%]) y disminución de la densidad ósea (25 pacientes [9,0%]).

### Efectos adversos graves

No se registró ninguna muerte en ninguna de las tres poblaciones.

Las tasas de interrupción debida a EA se mantuvieron bajas a lo largo del tiempo de estudio y los EA no aumentaron desproporcionadamente con el tiempo (4,5% en los estudios pivotaes; 7,7% hasta las 52 semanas de tratamiento). No hubo un patrón claro de EA que provocaran la interrupción del tratamiento. La interrupción debida a sofocos fue mayor en el grupo de relugolix + E2 retardado/NETA durante las primeras 24 semanas (6 pacientes, 1,4%) en comparación con 2 (0,5%) en el grupo de tratamiento combinado.

Durante el tratamiento a largo plazo hasta 52 semanas en el grupo de relugolix + E2/NETA, no hubo un aumento desproporcionado de la incidencia de EAG entre los estudios pivotaes (24 semanas) y el tratamiento posterior hasta la semana 52: 2,9% (12 pacientes) frente a 3,8% (16 pacientes). No se produjeron nuevos EAG de dolor abdominal/dolor abdominal bajo/dolor pélvico durante el tratamiento a largo plazo en relación con lo notificado durante los estudios pivotaes. Los únicos eventos adversos notificados en más de 2 pacientes en todos los grupos de tratamiento acumulados hasta la semana 52 fueron dolor pélvico (3 pacientes), quiste ovárico (3 pacientes) e ideación, amenaza o intento de suicidio (10 pacientes [7 en los estudios pivotaes y 3 en el estudio de extensión a largo plazo]). La incidencia de ideación suicida fue la misma en el grupo de relugolix + E2/NETA y en grupo placebo (0,5%), y no hubo aumento de la frecuencia de este evento con el tratamiento continuado hasta la semana 52.

La tasa de interrupción del tratamiento debido a EAs no aumentó desproporcionadamente con el tiempo (4,5% en los estudios pivotaes; 7,7% hasta las 52 semanas de tratamiento). No se observó un patrón claro de EAs que provocaran la interrupción del tratamiento.

Los EAG observados durante el estudio de extensión MVT-601-3103 se notificaron con baja frecuencia en todos los grupos de tratamiento (2,5% en el grupo de relugolix + E2/NETA, 7,7% en el grupo de relugolix + E2/NETA retardado y 6,5% en el grupo de placebo). Los EA notificados en más de un paciente fueron: ideación suicida (4 pacientes), coleditiasis (4 pacientes), colecistitis (3 pacientes), infección por coronavirus (3 pacientes), endometriosis (3 pacientes), dolor pélvico (2 pacientes), leiomioma uterino (2 pacientes), bocio (2 pacientes) y fractura de tibia (2 pacientes). No se observó un patrón general en el tipo de eventos notificados ni un aumento desproporcionado de la frecuencia con el tratamiento a largo plazo (104 semanas) en relación con el tratamiento a más corto plazo.

### EA de interés

Se debe destacar que se notificaron pérdidas de densidad mineral ósea (DMO) en algunas pacientes de estudio. El cambio porcentual desde el valor inicial en la DMO de la columna lumbar fue ligeramente superior en el grupo de relugolix + E2/NETA en comparación con el placebo (12 semanas - 0,49% frente a 0,09%, 24 semanas -0,72% frente a 0,12%, 52 semanas -0,67% (IC 95%: -1,09%, -0,25%, 104 semanas -0,45% (IC 95%: -1,03, 0,13)). Estos resultados indican que tras la pequeña reducción de la DMO observada en la semana 12 y en la semana 24, hubo indicios de estabilización en las semanas 36, 52 y 104 en el grupo de relugolix + E2/NETA. Una disminución  $\leq 3\%$  se definió como no clínicamente significativa. En el grupo de relugolix + E2/NETA retardada (12 semanas de monoterapia seguidas de 12 semanas de terapia combinada), el cambio porcentual respecto al valor basal en la DMO en la columna lumbar fue de -1,76% a las 12 semanas, y de -1,94% a las 24 semanas. Respecto a la cadera, los porcentajes de disminución de la DMO fueron en general inferiores y se mantuvieron relativamente inalterados con respecto al valor basal.

Se notificaron fracturas óseas en 6 pacientes durante las 24 semanas de tratamiento (en la población 1): 1 en el grupo de relugolix + E2/NETA, 2 en el grupo de relugolix + E2/NETA retardado y 3 en el grupo placebo. No se observó un aumento de las fracturas en el grupo de relugolix + E2/NETA en comparación con el grupo placebo.

En cuanto a los datos de seguridad obtenidos del estudio de extensión, se observó una pérdida de DMO clínicamente insignificante en la semana 104, definida como una disminución  $\leq 3\%$  en el 37,5% de las pacientes. Porcentajes más pequeños de mujeres tuvieron pérdidas de  $> 3\%$  a  $\leq 5\%$  y  $> 5\%$  a  $\leq 8\%$  (12,3% y 7,4%, respectivamente). Una paciente (0,6%) tuvo una pérdida de DMO  $> 8\%$  hasta la semana 104. Por otro lado, se observó una pérdida de DMO clínicamente insignificante en la cadera, en el 35,6% de mujeres y, pérdidas de  $> 3\%$  a  $\leq 5\%$  y  $> 5\%$  a  $\leq 8\%$  en el 5,5% y 1,8%, respectivamente.

## Discusión

Varios estudios recogen que un tercio de las pacientes no responden a los anticonceptivos orales combinados y a las progestinas empleados en el tratamiento inicial de la endometriosis sintomática (10). Además, en los casos en que se opta por la cirugía, si no se hace realiza una extirpación completa de todas las lesiones endometriósicas, las pacientes suelen padecer recidivas (5).

El uso de antagonistas de la GnRH como relugolix (+E2 + NETA) en pacientes con endometriosis se reserva para pacientes con síntomas persistentes después del uso de terapias de primera línea (6,7,11).

La eficacia de relugolix + E2/NETA en pacientes con dolor moderado a intenso asociado a endometriosis ha demostrado ser superior a la del placebo en base a una proporción estadística y clínicamente relevante de pacientes que cumplieron los criterios de respuesta para la reducción de la dismenorrea y el DPNM durante un período de tratamiento de 24 semanas, como se demostró en 2 estudios de fase 3 (SPIRIT 1 y SPIRIT 2), de diseño muy similar. Para la dismenorrea, la

proporción de respondedoras fue del 74,5% y el 75,1%, frente al 26,9% y el 30,5% en el grupo placebo, respectivamente. Para el DPNM, la proporción de respondedoras fue del 58,5% y el 65,9%, respectivamente, en comparación con el 39,6% y el 42,5% en el grupo placebo, respectivamente. Todos los análisis de sensibilidad de los criterios de valoración primarios respaldaron el efecto del tratamiento observado.

Los criterios de valoración secundarios clave también mostraron una reducción clínicamente significativa en la escala del dolor EHP-30, las puntuaciones NRS para dismenorrea, DPNM, dispareunia y dolor pélvico general. Además, es importante resaltar que la reducción del dolor se produjo sin un aumento del consumo de analgésicos; de hecho, el consumo de opiáceos disminuyó y un porcentaje mayor de pacientes del grupo de relugolix + E2/NETA (frente a placebo) estaban libres de opiáceos a las 24 semanas de tratamiento (85,8% vs. 76,4% en SPIRIT 1 y 82,0% vs. 66,2% en SPIRIT 2). La única variable secundaria en la que no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos fue la reducción del uso de analgésicos (únicamente en el estudio SPIRIT 2) aunque un análisis post-hoc de SPIRIT 2 mostró que el porcentaje de pacientes que estaban libres de analgésicos al final del tratamiento fue mayor entre las mujeres en el grupo de terapia combinada que en el grupo de placebo.

En el conjunto de ambos estudios pivotaes, el 83,2% de las mujeres tenían intervenciones quirúrgicas previas para el tratamiento de la endometriosis, y el uso previo de medicación para la endometriosis era casi universal al inicio del estudio (98,6%), por lo que la población de estudio se puede considerar adecuada para evaluar la eficacia y seguridad de relugolix + E2/NETA en el tratamiento sintomático de la endometriosis en mujeres con antecedentes de tratamiento médico o quirúrgico previo. Los resultados del estudio de extensión aportan datos a las 104 semanas de tratamiento (2 años) y éstos son consistentes con los resultados de eficacia de los ensayos pivotaes obtenidos a las 24 semanas, confirmando que se cumplieron los criterios de respuesta en la semana 104 para una proporción significativa de sujetos (ver tabla 3 del apartado de Eficacia), incluso en el grupo de pacientes tratadas en los ensayos pivotaes con placebo (8).

Los eventos adversos más comunes y destacables reportados en el grupo de relugolix + E2/NETA durante las 24 semanas de tratamiento en comparación con el grupo placebo, fueron: cefalea (33,0% frente a 26,4%), sofocos (12,0% frente a 6,7%) y pérdida de DMO (4,3% frente a 3,1%). Es importante resaltar que después de 24 semanas de tratamiento, la pérdida de DMO fue menor a un 1% en mujeres que tomaban terapia combinada con relugolix + E2/NETA, mientras que en el grupo de relugolix + E2/NETA retardado la pérdida de DMO fue del 5,8%. No obstante, se debe resaltar que tras esta pérdida el nivel de DMO se mantuvo estable en el tiempo en este grupo. Este último régimen de tratamiento consistió en monoterapia con relugolix durante 12 semanas seguida de relugolix + E2/NETA durante 12 semanas, se incluyó en los estudios pivotaes con el fin de evaluar la eficacia de la adición de E2/NETA a relugolix para mitigar los eventos adversos del estado hipoestrógeno (pérdida de DMO (a las 12 y 24 semanas) y síntomas vasomotores (a las 12 semanas)) provocados por la monoterapia con relugolix. Tanto los resultados de pérdida de DMO como los EA asociados a un estado hipoestrógeno, como sofocos, hiperhidrosis y sequedad vulvovaginal, se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de relugolix + E2/NETA retardado que en el grupo de relugolix + E2/NETA lo cual resalta el valor del tratamiento combinado para mejorar la tolerabilidad.

La tasa de interrupción debida a EAs no muestra un aumento incremental desproporcionado dependiente del tiempo, cuando se compara el resultado obtenido en los estudios pivotaes (4,5%) y la tasa tras 52 semanas de tratamiento (7,7%), por lo que se consideró que el tratamiento con relugolix + E2/NETA fue bien tolerado a largo plazo.

Durante el estudio de extensión a largo plazo, no se apreció un aumento desproporcionado en la incidencia de EA graves o no graves en el grupo de pacientes tratadas con relugolix + E2/NETA hasta las 104 semanas en relación con lo observado hasta la semana 24, y no se reportaron EA fatales (8). Igualmente, la pequeña disminución media de la DMO observada en el grupo tratado con relugolix + E2/NETA durante las primeras 24 semanas de tratamiento no progresó durante el tratamiento continuado hasta las 104 semanas. En el grupo tratado con relugolix + E2/NETA retardado, después de la disminución inicial de la DMO de la columna lumbar observada durante las 12 semanas de tratamiento

con relugolix en monoterapia, se observó una meseta entre las semanas 24 y 36 seguida de una tendencia hacia la recuperación hasta la semana 104 (8).

Una limitación de los estudios pivotaes es que no se comparó a relugolix +E2/NETA con otras terapias de segunda línea para tratar la sintomatología de la endometriosis en mujeres con antecedentes de tratamiento médico o quirúrgico previo, como son los agonistas de la GnRH (leuprorelina, goserelina, triptorelina y nafarelina) y otros antagonistas de la GnRH como elagolix. El tratamiento con agonistas de la GnRH ha sido demostrado en ensayos clínicos como una terapia efectiva para combatir el dolor asociado a la endometriosis y reducir el tamaño de implantes (13). Entre los EA de los agonistas de la GnRH, destacan los síntomas vasomotores y la pérdida de DMO acelerada. La supresión completa del estradiol a niveles posmenopaúsicos aparece seis meses después del tratamiento, por ello, su uso continuado sólo está autorizado por 6 meses. No obstante, el tratamiento puede prolongarse más allá de los seis meses si se administran con dosis bajas de estrógenos y progesterona, en cuyo caso pueden utilizarse hasta 1 año (1).

La mayoría de los ensayos iniciales de varios agonistas de la GnRH emplearon danazol como control y demostraron equivalencia general en la reducción de los síntomas. En un ensayo aleatorizado multicéntrico se comparó la eficacia y la seguridad de goserelina y danazol en 315 sujetos que fueron tratados con goserelina implante, 3,6 mg cada 28 días mediante inyección subcutánea, o danazol, 400 mg por vía oral dos veces al día durante 24 semanas. Ambos tratamientos redujeron significativamente los síntomas clínicos (dismenorrea, dispareunia y dolor pélvico) y los signos (sensibilidad pélvica, induración pélvica) de la endometriosis. Asimismo, la reducción en la puntuación de implantes endometriales tras 24 semanas de tratamiento fue del 56% para goserelina implante y del 46% para danazol (14). La DMO media disminuyó desde el inicio en un 5,4% en el grupo de goserelina y aumentó en un 1,0% en el grupo de danazol al final del tratamiento. Otros agonistas como triptorelina y leuprorelina también han demostrado ser eficaces en la reducción de la dismenorrea y el DPNM (1,15,16). No obstante, se han descrito elevadas tasas de recurrencia asociadas a los agonistas de la GnRH (13). Waller y Shaw evaluaron retrospectivamente a 130 pacientes con endometriosis que habían sido tratadas con una variedad de agonistas de la GnRH (buserelina, goserelina y nafarelina) y, resaltaron que la tasa global de recidiva cinco años después de finalizar el tratamiento era del 53,4% (17). Además, los agonistas de la GnRH tienen varias limitaciones como un inicio de acción retardado (primero se produce una liberación masiva de las hormonas FSH y LH, denominado efecto flare-up), seguido de una desensibilización al efecto inicial del agonista que resulta en el bloqueo de la síntesis de gonadotropinas), esto da lugar a una pseudomenopausia química y a la aparición de efectos hipoestrogénicos significativos. Otra limitación es la incapacidad de poder interrumpir el tratamiento con efecto inmediato para detener los EA de forma rápida en comparación con los antagonistas de la GnRH, al tratarse de formulaciones inyectables de liberación prolongada (depot) (excepto nafarelina cuya administración es diaria y por vía nasal), en vez de formas orales como los antagonistas. Por otro lado, las principales ventajas de los antagonistas de la GnRH incluyen la supresión de estrógenos dependiente de la dosis, la rápida reversibilidad de la secreción hormonal tras el fin del tratamiento y que se encuentran disponibles como formas de administración oral (1).

Los antagonistas de la GnRH también suprimen totalmente los niveles de E2 pero, la adición de terapia hormonal complementaria (THC) con E2+NETA lo compensa haciendo que esa supresión sea parcial. En este sentido, se puede considerar que relugolix + E2/NETA al incluir la THC en su formulación, ofrece un buen equilibrio entre eficacia, tolerabilidad y seguridad (14), ya que con esta terapiase consiguen unos niveles de E2 suficientes para inducir amenorrea, tratar los síntomas y mantener un buen control de los síntomas vasomotores de la menopausia y la pérdida de DMO (10).

Respecto a los antagonistas de la GnRH, elagolix es un antagonista aprobado para el tratamiento del dolor asociado a endometriosis de moderado a grave, así como para el tratamiento del sangrado menstrual abundante asociado a miomas uterinos, por la Federal Drug Administration (FDA) de Estados Unidos. Por lo tanto, relugolix + E2/NETA es el único antagonista de la GnRH autorizado en la UE para el tratamiento sintomático de la endometriosis en mujeres con antecedentes de tratamiento médico o quirúrgico previo. La guía de endometriosis de la ESHRE de 2022 recomienda el

uso de agonistas y antagonistas de la GnRH junto con terapia hormonal combinada (estrógeno + progestágeno) para prevenir la pérdida de DMO y otros síntomas hipoestrogénicos pero, cita que no se puede recomendar ningún agonista o antagonista sobre otro para mejorar el dolor asociado a la endometriosis en base a la evidencia disponible hasta el momento de la elaboración de la guía(1). No obstante, es importante señalar que esta guía es de 2022 y, por ello, no contempla la evaluación favorable de relugolix + E2/NETA en el tratamiento de esta patología por parte de la EMA a la hora de emitir recomendaciones, aunque, no se encontraron comparaciones directas o indirectas de relugolix +E2/NETA con otras terapias (médicas o quirúrgicas) disponibles para el tratamiento sintomático de la endometriosis tras un tratamiento médico o quirúrgico previo, lo cual dificulta extraer conclusiones definitivas.

La ESHRE también recomienda el uso de los inhibidores de la aromatasa (IA) en mujeres con dolor asociado a endometriosis refractario a otro tratamiento médico o quirúrgico y cita en su guía de Endometriosis de 2022 que su eficacia procede de estudios en los que los IA se administraron junto a progestágenos, anticonceptivos orales o análogos de análogos de la GnRH. Por ello, esta guía recomienda que los agonistas de GnRH se combinen con alguno de estos tratamientos para contrarrestar el efecto de los IA en la estimulación ovárica y en la pérdida de densidad mineral ósea (1). En contraste, la guía NICE de endometriosis (6), la Guía Nacional Alemana para el Diagnóstico y Tratamiento de la endometriosis (18) o la Guía para la endometriosis publicada por la Haute Autorité de Santé de Francia (19), consideran que los datos sobre su eficacia se basan en un escaso número de estudios con limitada calidad metodológica (20) y por ello no recomiendan a los IA para esta indicación. El tratamiento médico de la endometriosis recurrente tras la cirugía se ha descrito en un número muy limitado de ECA y estudios observacionales no controlados (1).

En un ECA, 242 mujeres con dolor pélvico recurrente en el año siguiente a la cirugía laparoscópica fueron asignadas aleatoriamente a dienogest o acetato de leuprolida depot. Las puntuaciones de la escala visual analógica (EVA) para dolor pélvico, dolor de espalda, dispareunia o tamaño del endometrioma fueron significativamente inferiores a las 12 semanas de seguimiento, pero no hubo diferencias entre los 2 tratamientos para ninguno de estos resultados. En cuanto al perfil de seguridad, se observaron menos sofocos y sequedad vaginal con el dienogest y, menos sangrado vaginal y aumento de peso con el acetato de leuprolida (21). El tratamiento quirúrgico también constituye otra opción terapéutica para pacientes con endometriosis recurrente tras tratamiento médico o quirúrgico. Sin embargo, es difícil encontrar estudios que evalúen su eficacia y seguridad en esta indicación. Candiani et al. estudiaron el papel de la cirugía en el tratamiento de la endometriosis recurrente en 42 mujeres. En este estudio se notificaron recidivas de dismenorrea y dolor pélvico en 8 (19%) y 7 (17%) de las mujeres, respectivamente durante un seguimiento medio de  $41,8 \pm 30,3$  meses (22). Entre las limitaciones del estudio se pueden destacar que no incluyó un grupo de control, el bajo número de sujetos y que algunas pacientes recibieron tratamiento médico pre o postoperatorio. Otro estudio pequeño y prospectivo (n=11) mostró que la cirugía para los endometriomas recurrentes es más perjudicial para el tejido ovárico sano y la reserva ovárica que la primera cirugía (23).

## Conclusión

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica dependiente de estrógenos que se caracteriza por la presencia de tejido similar al del endometrio fuera de la cavidad uterina. Afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva y tiene una amplia gama de síntomas, entre los que destacan el dolor pélvico crónico, la dismenorrea, la infertilidad y la dispareunia. Las tasas de recurrencia en la endometriosis son altas tras interrumpir el tratamiento con terapias de primera línea para tratar los síntomas asociados. Esto plantea un reto a la hora de abordar el tratamiento sintomático de la endometriosis en mujeres con antecedentes de tratamiento médico o quirúrgico previo de su endometriosis.

Los ensayos SPIRIT 1 y SPIRIT 2 demuestran que la terapia oral con relugolix + E2/NETA una vez al día mejoró significativamente las dos variables co-primarias definidas como una reducción respecto al valor basal de la dismenorrea de al menos 2,8 puntos durante los últimos 35 días de tratamiento, sin un aumento del uso de analgésicos

(ibuprofeno u opioides) y como una reducción respecto al valor basal de la puntuación del DPNM de al menos 2,1 puntos durante los últimos 35 días de tratamiento sin aumento en el uso de medicación analgésica registrada en un diario electrónico. Asimismo, se observaron mejorías en la dismenorrea y el DPNM con el tratamiento combinado con relugolix a las 4 semanas, con un efecto máximo a las 8 semanas para la dismenorrea y a las 12 semanas para el DPNM, y se mantuvo a las 24, 52 y 104 semanas. En cuanto a las variables secundarias, el cambio en el dominio del dolor EHP-30 (calidad de vida) fue en ambos estudios significativamente mayor desde el punto de vista estadístico en los grupos de relugolix + E2/NETA frente a placebo. También es importante destacar que en el estudio SPIRIT 1 no sólo se obtuvo reducción del dolor (dismenorrea y DPNM) sin aumento del uso de analgésicos, sino que un porcentaje significativamente mayor de pacientes del grupo de relugolix + E2/NETA (frente a placebo) no tomaban opiáceos ni analgésicos al final del tratamiento.

En relación al perfil de seguridad, se considera que relugolix + E2/NETA es bien tolerado, siendo los EA más frecuentes notificados en los ensayos pivotaes los sofocos y la cefalea. Las tasas de interrupción debida a EA no aumentaron desproporcionadamente con el tiempo (4,5% en los estudios pivotaes; 7,7% hasta las 52 semanas de tratamiento) y la incidencia se mantuvo baja tras una exposición total de 104 semanas, siendo la incidencia acumulada en el grupo de relugolix +E2/NETA, del 6,9%. La incidencia en el (antiguo) grupo de relugolix + E2/NETA retardado fue ligeramente superior (9,3%), pero puede considerarse baja.

Como EA de interés destaca la pérdida de DMO. El porcentaje de cambio en la columna lumbar en el grupo de relugolix + E2/NETA fue del -0,72% y en el grupo placebo fue del 0,12% a las 24 semanas. Esta pequeña diferencia apoya el efecto protector de E2/NETA. Se observó un patrón similar en la cadera total, aunque los porcentajes de disminución fueron en general inferiores. A las 52 semanas, la mayoría de los pacientes no presentaban una disminución de la DMO o presentaban una disminución  $\leq 3\%$ , que se definió como no clínicamente significativa. No obstante, se recomienda realizar una exploración DXA después de las primeras 52 semanas de tratamiento para verificar que las pacientes no presentan un grado indeseable de pérdida de DMO que supere a los beneficios del tratamiento.

La administración de relugolix con E2 y NETA de forma conjunta reduce el riesgo de pérdida de DMO en comparación con otros supresores de la función ovárica administrados en monoterapia y lo hace en forma de dosificación oral (1 comprimido al día). Asimismo, el hecho de que relugolix + E2 +NETA pueda administrarse sin interrupción (aunque deba considerarse la interrupción tras el comienzo de la menopausia), supone una importante ventaja respecto a otras opciones terapéuticas para esta indicación.

Tanto los agonistas como antagonistas de la GnRH, han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la dismenorrea y dolor pélvico causado por la endometriosis, pero, son terapias de segunda línea debido a sus efectos secundarios. Los estudios que abordan específicamente el tratamiento de la endometriosis recurrente tras tratamiento médico o quirúrgico son escasos y sólo se dispone de comparaciones directas de eficacia para algunos agonistas de la GnRH y el dienogest. Por ello, no se puede estimar objetivamente qué opción de las disponibles es la más adecuada para el tratamiento sintomático de la endometriosis en mujeres con antecedentes de tratamiento médico o quirúrgico previo de su endometriosis.

Los tratamientos combinados de antagonistas con E2/NETA ofrecen ventajas relevantes, como son la posibilidad de ofrecer una supresión de estrógenos dependiente de la dosis, la rápida reversibilidad de la secreción hormonal tras el fin del tratamiento y su disponibilidad como forma de administración oral. Relugolix + E2/NETA es el único antagonista de la GnRH autorizado en la UE para el tratamiento sintomático de la endometriosis en mujeres con antecedentes de tratamiento médico o quirúrgico previo de su endometriosis. Teniendo en cuenta las ventajas descritas, además del hecho de contar con datos confirmatorios de eficacia y un perfil de seguridad aceptable a los dos años de tratamiento, se considera que esta combinación es una opción de tratamiento preferente que aporta un beneficio significativo con respecto al resto de terapias existentes para dicha indicación.

## 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, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla 1.** Características diferenciales de comparadores similares

| Nombre                                | Relugolix + E2 + NETA  | Goserelina  | Triptorelina   | Leuprorelina  | Nafarelina   |
|---------------------------------------|--|---|--|---|--|
| <b>Presentación</b>                   | Ryeqo® (comprimido recubierto): 40 mg de relugolix, 1 mg de estradiol y 0,5 mg de acetato de noretisterona                                       | Implante Zoladex® 3.6mg   | Decapeptyl® 3,75 mg polvo y disolvente para suspensión de liberación prolongada inyectable   | Leuprorelina® GP-Pharm Depot 3,75 mg polvo y disolvente para suspensión de liberación prolongada inyectable | Synarel® 200 microgramos solución para pulverización nasa  |
| <b>Posología</b>                      | 1 comprimido / día   | Un depósito de 3,6 mg de Zoladex inyectado por vía subcutánea en la pared abdominal anterior, cada 28 días. | Una inyección intramuscular profunda de Decapeptyl mensual cada cuatro semanas   | 3,75 mg presentados en forma de una inyección depot mensual   | 400 microgramos repartida en dos tomas, a razón de una pulverización (equivalente a 200 microgramos de nafarelina) en una fosa nasal por la mañana y otra pulverización en la otra fosa nasal por la noche.<br><br>El tratamiento debe iniciarse entre el día 2 y 4 del ciclo menstrual. |
| <b>Indicación aprobada en FT o no</b> | <b>Sí:</b> Tratamiento sintomático de la endometriosis en mujeres con antecedentes de tratamiento médico o quirúrgico previo de su endometriosis | <b>Sí:</b> Endometriosis  | <b>Sí:</b> Endometriosis genital y extragenital  | <b>Sí:</b> Tratamiento de la endometriosis. Puede usarse solo o como terapia conjunta con la cirugía        | <b>Sí:</b> Tratamiento de la endometriosis de localización genital y extragenital (del estadio I al estadio IV)  |
| <b>Efectos adversos</b>               | <b>Muy frecuentes:</b><br>Sofocos y cefalea  | <b>Muy frecuentes:</b><br>Sofocos, hiperhidrosis, impotencia, disminución de la libido                      | <b>Muy frecuentes:</b><br>Sofocos, cefalea, disminución de la libido, trastornos del pecho, dispareunia, sangrado genital, síndrome de | <b>Muy frecuentes:</b><br>Insomnio, cefalea y sofocos.<br><b>Frecuentes:</b>                                | <b>Muy frecuentes:</b><br>Cefalea, sofocos, aumento de peso, labilidad afectiva, disminución de la libido, acné, seborrea, mialgia, atrofia de la  |

|  |   |  |   |  |  |
|--|---|--|---|--|--|
|  | <p><b>Frecuentes:</b><br/>Sangrado uterino, dispepsia, alopecia, hiperhidrosis, sudores nocturnos, quiste mamario, disminución de libido.</p> | <p><b>Frecuentes:</b><br/>Disminución de la densidad ósea, cambios de humor, depresión, sarpullido, parestesia, dolor óseo, ginecomastia, dolor en el lugar de inyección.</p>              | <p>hiperestimulación ovárica, hipertrofia ovárica, dolor pélvico, sequedad vulvovaginal, acné, hiperhidrosis, trastornos del sueño, cambios de humor y seborrea</p> <p><b>Frecuentes:</b> náuseas, dolor abdominal, reacción en el lugar de la inyección, aumento de peso, artralgia y dolor en el pecho.</p> | <p>Alteración del humor, depresión, fluctuaciones de peso, parestesias, mareos, náuseas, artralgia, sensibilidad mamaria, sequedad vulvovaginal, edema periférico y reacciones en el lugar de inyección.</p> | <p>mama, sequedad vulvovaginal, disminución del tamaño de la mama y edema.</p> <p><b>Frecuentes:</b> depresión, insomnio, aumento de la libido, hipersensibilidad al fármaco (dolor de pecho, disnea, prurito, erupción, urticaria), hirsutismo, Hipertensión, hipotensión, irritación de la mucosa nasal, artralgia, hemorragia uterina, sofocos, rinitis e hirsutismo.</p> |
| <b>Utilización de recursos</b>             | -   | Administración subcutánea  | Administración intramuscular  | Administración intramuscular   |  |
| <b>Conveniencia**</b>                      | <p>-Administración oral (1 vez/día)</p> <p>-Incluye terapia hormonal combinada (E2 + NETA) en la formulación</p>                              | Administración subcutánea  | Administración intramuscular  | Administración intramuscular   | vía nasal (2 veces/día)  |
| <b>Otras características diferenciales</b> | Se puede continuar el tratamiento sin interrupción (hasta la menopausia)  | <p>-El tratamiento no debe exceder los 6 meses de duración (monoterapia).</p> <p>-No se deben administrar ciclos repetidos debido a la posibilidad de pérdida de densidad mineral ósea</p> | <p>-El tratamiento no debe exceder los 6 meses de duración (monoterapia).</p> <p>-No se deben administrar ciclos repetidos debido a la posibilidad de pérdida de densidad mineral ósea</p>  | <p>-El tratamiento no debe exceder los 6 meses de duración (monoterapia).</p> <p>-No se deben administrar ciclos repetidos debido a la posibilidad de pérdida de densidad mineral ósea</p>                   | La duración recomendada del tratamiento es de 6 meses  |

\*Los datos incluidos en esta tabla se han obtenido de las fichas técnicas de cada medicamento citado en [www.cima.es](http://www.cima.es)



## Referencias

1. ESHRE. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. Endometriosis, 2022. file:///C:/Users/mcamarero/Downloads/ESHRE%20GUIDELINE%20ENDOMETRIOSIS%202022\_2%20(5).pdf
2. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 May;10(5):261-75.
3. Zondervan et al. Endometriosis. *N Engl J Med* 2020; 382:1244-1256.
4. Asociación de Afectadas de Endometriosis Crónica. Disponible en: <https://adaec.es/endometriosis/que-es-endometriosis/>
5. Guía de atención a las mujeres con endometriosis en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Informes, Estudios e Investigación 2013. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
6. Endometriosis: diagnosis and management. NICE Guidelines (NG73), Sep 2017.
7. Guía Clínica de Endometriosis. Fecha de revisión 27/01/2017. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/endometriosis/#sec3>
7. European Public Assessment Report Ryeqo® (Endometriosis) [Internet] Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ryeqo-h-c-005267-ii-0013-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ryeqo-h-c-005267-ii-0013-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
8. European Public Assessment Report Ryeqo® (fibromas uterinos) [Internet]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ryeqo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ryeqo-epar-public-assessment-report_en.pdf)
9. FT Ryeqo European Medicines Agency. Product Information de Ryeqo® (relugolix, estradiol y acetato de noretisterona) [Internet]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information_es.pdf)
10. Donnez J, Dolmans MM. Antagonistas de la GnRH con o sin terapia Add-Back: ¿Una nueva alternativa en el tratamiento de la endometriosis? *Int J Mol Sci*. 2021 de octubre de 20; 22(21):11342
11. Canadian Medical Association Journal, March 14, 2023, vol 195, issue 10. Disponible en: <https://www.cmaj.ca/content/195/10/E363>
13. A. Prentice, A.J. Deary, S. Goldbeck-Wood. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*, (2000)
14. Rock JA, Truglia JA, Caplan RJ. Zoladex (goserelin acetate implant) in the treatment of endometriosis: a randomized comparison with danazol. The Zoladex Endometriosis Study Group. *Obstet Gynecol*. 1993 Aug;82(2):198-205
15. Leone Roberti Maggiore U, Scala C, Remorgida V, Venturini PL, Del Deo F, Torella M, Colacurci N, Salvatore S, Ferrari S, Papaleo E, Candiani M, Ferrero S. Triptorelin for the treatment of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Jun;15(8):1153-79.
16. Dlugi AM, Miller JD, Knittle J. Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Lupron Study Group. *Fertil Steril*. 1990 Sep;54(3):419-27. doi: 10.1016/s0015-0282(16)53755-8.
17. Waller KG, Shaw RW. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long-term follow-up. *Fertil Steril* 1993;59: 511-5
18. Ulrich, Uwe Andreas et al. "National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Long Version - AWMF Registry No. 015-045." *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 74 12 (2014): 1104-1118 . Disponible en: [https://www.semanticscholar.org/paper/National-German-Guideline-\(S2k\)%3A-Guideline-for-the-Ulrich-Buchweitz/ef7231c51be5c61cb849e5f57ac9725e5826f941](https://www.semanticscholar.org/paper/National-German-Guideline-(S2k)%3A-Guideline-for-the-Ulrich-Buchweitz/ef7231c51be5c61cb849e5f57ac9725e5826f941)
19. Guía de Endometriosis de 2018. Haute Autorité de Santé. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/prise\\_en\\_charge\\_de\\_lendometriose\\_-\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/prise_en_charge_de_lendometriose_-_recommandations.pdf)
20. I.LETE, Uso de inhibidores de la aromatasa en el tratamiento del dolor pélvico asociado a endometriosis: revisión sistemática. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*, Volume 49, Issue 1, January-March 2022
21. Abdou AM, Ammar IMM, Alnemr AAA, Abdelrhman AA. Dienogest Versus Leuprolide Acetate for Recurrent Pelvic Pain Following Laparoscopic Treatment of Endometriosis. *J Obstet Gynaecol India* 2018;68: 306-313.
22. Candiani GB, Fedele L, Vercellini P, Bianchi S, Di Nola G. Repetitive conservative surgery for recurrence of endometriosis. *Obstet Gynecol* 1991;77: 421-424.
23. Muzii L, Achilli C, Lecce F, Bianchi A, Franceschetti S, Marchetti C, Perniola G, Panici PB. Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. *Fertility and sterility* 2015;103: 738 - 743.

