



Kombinovaná liečba perorálnym relugolixom raz denne v porovnaní s placebom u pacientok s bolesťou spojenou s endometriózou: dve replikované randomizované dvojito zaslepené skúšania fázy 3 (SPIRIT 1 a 2)

Linda C. Giudice, Sawsan As-Sanie, Juan C. Arjona Ferreira, Christian M. Becker, Mauricio S. Abrao, Bruce A. Lessey, Eric Brown, Krzysztof Dynowski, Krzysztof Wilk, Yulan Li, Vandana Mathur, Qurratul Ann Warsi, Rachel B. Wagman, Neil P. Johnson



Zhrnutie

Základné informácie Endometrióza je bežnou príčinou bolesti v oblasti panvy u žien, pre ktorú sú súčasne možnosti liečby suboptimálne. Relugolix, perorálny antagonist receptoru hormónu uvoľňujúceho gonadotropín, v kombinácii s estradiolom a progesterónom, sa hodnotil na liečbu bolesti spojené s endometriózou.

Metódy V týchto dvoch replikovaných multicentrických randomizovaných dvojito zaslepených a placebom kontrolovaných skúšaní fázy 3 v 219 komunitných a nemocničných výskumných centrách v Afrike, Austrálii, Európe, Severnej Amerike a Južnej Amerike sme randomizovali ženy vo veku 18 – 50 rokov s chirurgicky alebo priamo vizualizovanou endometriózou s histologickým potvrdením alebo bez neho, prípadne so samotnou histologickou diagnózou. Účastníčky boli spôsobilé, ak mali stredne závažnú až závažnú bolesť spojenú s endometriózou a počas 35-dňového nábehového obdobia skóre numerickej hodnotiacej stupnice (NRS) pre dysmenoreu počas dvoch alebo viacerých dní 4,0 alebo vyššie a priemerné skóre NRS pre nemenštruačnú bolesť v oblasti panvy 2,5 alebo vyššie, alebo priemerné skóre 1,25 alebo vyššie, ktoré zahŕňalo skóre 5 alebo viac počas 4 alebo viacerých dní. Ženy počas 24 týždňov dostávali (1 : 1 : 1) perorálne placebo raz denne, kombinovanú liečbu relugolixom (relugolix 40 mg, estradiol 1 mg, noretisterónacetát 0,5 mg) alebo oddialenú kombinovanú liečbu relugolixom (monoterapia relugolixom 40 mg, po ktorej nasledovala kombinovaná liečba relugolixom, každá počas 12 týždňov). Počas dvojito zaslepenej randomizovanej liečby a obdobia sledovania boli všetky pacientky, skúšajúci a personál alebo zástupcovia zadávateľa zapojení do vykonávania skúšania maskovaní z hľadiska priradenia liečby. Medzi koprimárne koncové ukazovatele patrili miery účastníčok s odpoveďou v 24. týždni z hľadiska dysmenorey a nemenštruačnej bolesti v oblasti panvy, oboje na základe skóre NRS a použitia analgetík. Účinnosť a bezpečnosť sa analyzovali v populácii s modifikovaným zámerom liečby (randomizované pacientky, ktoré dostali ≥ 1 dávku skúšaného lieku). Skúšania sú registrované v databázach ClinicalTrials.gov (SPIRIT 1 [NCT03204318] a SPIRIT 2 [NCT03204331]) a EudraCT (SPIRIT 1 [2017–001588–19] a SPIRIT 2 [2017–001632–19]). Spôsobilé pacientky, ktoré dokončili skúšania SPIRIT, sa mohli zaradiť do aktuálne prebiehajúceho 80-týždňového nezaslepeného predĺženia skúšania (SPIRIT EXTENSION [NCT03654274, EudraCT 2017-004066-10]). Došlo k uzamknutiu databázy počas trvania liečby a v čase zverejnenia prebieha sledovanie bezpečnosti po liečbe, konkrétne v súvislosti s minerálnou hustotou kostí a obnovením menštruácie.

Zistenia Do skúšania SPIRIT 1 sa od 7. decembra 2017 do 4. decembra 2019 zaradilo 638 pacientok, ktoré boli náhodne priradené ku kombinovanej liečbe relugolixom (212 [33 %]), k liečbe placebom (213 [33 %]) alebo oddialenej kombinovanej liečbe relugolixom (213 [33 %]). Do skúšania SPIRIT 2 sa od 1. novembra 2017 do 4. októbra 2019 zaradilo 623 pacientok, ktoré boli náhodne priradené ku kombinovanej liečbe relugolixom (208 [33 %]), k liečbe placebom (208 [33 %]) alebo oddialenej kombinovanej liečbe relugolixom (207 [33 %]). 98 (15 %) pacientok predčasne ukončilo účast v skúšaní SPIRIT 1 a 115 (18 %) v skúšaní SPIRIT 2. V skúšaní SPIRIT 1 splnilo 158 (75 %) z 212 pacientok v skupine s kombinovanou liečbou relugolixom kritériá odpovede pre dysmenoreu v porovnaní s 57 (27 %) z 212 pacientok v skupine s placebom (rozdiel v liečbe 47,6 % [95 % IS 39,3 – 56,0]; $p < 0,0001$). V skúšaní SPIRIT 2 dosiahlo 155 (75 %) z 206 pacientok v skupine s kombinovanou liečbou relugolixom odpoveď z hľadiska dysmenorey v porovnaní so 62 (30 %) z 204 pacientok v skupine s placebom (rozdiel v liečbe 44,9 % [95 % IS 36,2 – 53,5]; $p < 0,0001$). V skúšaní SPIRIT 1 spĺňalo 124 (58 %) z 212 pacientok v skupine s kombinovanou liečbou relugolixom kritériá odpovede pre nemenštruačnú bolesť v oblasti panvy v porovnaní s 84 (40 %) pacientkami v skupine s placebom (rozdiel v liečbe 18,9 % [9,5 – 28,2]; $p < 0,0001$). V skúšaní SPIRIT 2 dosiahlo 136 (66 %) z 206 pacientok v skupine s kombinovanou liečbou relugolixom odpoveď z hľadiska nemenštruačnej bolesti panvy v porovnaní s 87 (43 %) z 204 pacientok v skupine s placebom (rozdiel v liečbe 23,4 % [95 % IS 13,9 – 32,8]; $p < 0,0001$). Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli bolesť hlavy, nazofaryngitída a návaly tepla. V oboch skúšaní bolo deväť hlásení o samovražedných myšlienkach (dve v skupine s placebo nábehom, dve v skupine s placebom, dve v skupine s kombinovanou liečbou relugolixom a tri v skupine s oddialenou kombinovanou liečbou relugolixom). Neboli hlásené žiadne úmrtia. Percentuálna zmena priemeru najmenších štvorcov pre minerálnu hustotu kostí v driekovej chrbtici v skupine s kombinovanou liečbou relugolixom oproti skupine s placebom bola $-0,70$ % oproti $0,21$ % v skúšaní SPIRIT 1 a $-0,78$ % oproti $0,02$ % v skúšaní SPIRIT 2 a v skupine s oddialenou kombinovanou liečbou to bolo $-2,0$ % v skúšaní SPIRIT 1 a $-1,9$ % v skúšaní SPIRIT 2. U liečených pacientok sa v porovnaní s placebom pozoroval pokles užívania opioidov.

Lancet 2022; 399: 2267 – 79

Pozri poznámku na strane 2244

Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco, California, USA (Prof. L. C. Giudice, MD); Department of Obstetrics and Gynecology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA (Prof. S. As-Sanie, MD); Myovant Sciences, Brisbane, California, USA (J. C. Arjona Ferreira, MD; Y. Li, PhD; Q. A. Warsi, MD; R. B. Wagman, MD); Nuffield Department of Women's and Reproductive Health, University of Oxford, Oxford, Spojené kráľovstvo (Prof. C. M. Becker, MD); BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brazília (Prof. M. S. Abrao, MD); Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazília (Prof. M. S. Abrao); Wake Forest Baptist Health, Winston-Salem, Severná Karolína, USA (Prof. B. A. Lessey, MD); Gyn-Care in Atlantic Station, Atlanta, Georgia, USA (E. Brown, MD); Centrum postgraduálneho vzdelávania lekárov, Varšava, Poľsko (K. Dynowski, MD); Pôrodnicko-gynekologické oddelenie nemocnice Boni Fratres Katowice, Katowice, Poľsko (K. Wilk, MD); Mathur Consulting, Woodside, Kalifornia, USA (V. Mathur, MD); Robinson Research Institute, University of Adelaide, Adelaide, Južná Austrália, Austrália (Prof. N. P. Johnson, MD)

Adresa na korešpondenciu: Prof. Linda C. Giudice, University of California, San Francisco, Kalifornia 94143-0556, USA

linda.giudice@ucsf.edu

Interpretácia Kombinovaná liečba relugolixom raz denne výrazne zlepšila bolesť spojenú s endometriózou a bola dobre znášaná. Táto perorálna liečba má potenciál riešiť nenaplnenú klinickú potrebu dlhodobej medicínskej liečby endometriózy, čím sa znižuje potreba užívania opiátov alebo opakovanej chirurgickej liečby.

Financovanie Myovant Sciences.

Copyright © 2022 Autor(i). Vydala spoločnosť Elsevier Ltd. Toto je článok s otvoreným prístupom na základe licencie CC BY 4.0.

Úvod

Endometrióza je chronické zápalové ochorenie charakterizované léziami endometriálneho tkaniva mimo maternice, ktoré je spojené s bolesťou v oblasti panvy a neplodnosťou a postihuje 10 % žien v reprodukčnom veku.^{1–3} Proliferácia endometriotických lézií vyžaduje estradiol, ktorý je prozápalový,¹ pričom v usmerneniach sa odporúča dlhodobá liečba endometriózy na inhibíciu ovulácie alebo zníženie produkcie estrogénu.^{1, 2, 4, 5}

Klinický priebeh endometriózy môže byť pre pacientku náročný. Nezávisle od liečebného prístupu, či už lekárskeho, alebo chirurgického, dochádza v priebehu 5 rokov k recidíve symptómov u 50 % pacientok.¹ Vzhľadom na to, že súčasné liečebné postupy a chirurgické zákroky dokážu ponúknuť len neúplnú úľavu od bolesti, pacientky sa spoliehajú na užívanie opiátov na kontrolu bolesti, ako aj na opakované operácie.^{6,7}

Základom liečby je hormonálna antikoncepcia alebo progestíny.¹ Liečba agonistom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH) spojená s výraznou supresiou estradiolu sa používa ako liečba druhej línie, pretože hypoestrogénne vedľajšie účinky a znížená hustota kostí obmedzujú dĺžku užívania alebo vyžadujú dodatočné súbežné podávanie hormónov.^{1–3} Perorálny antagonist GnRH, elagolix, zmierňuje stredne závažnú až závažnú bolesť spojenú s endometriózou a v USA je schválený v nízkej dávke raz denne alebo ako účinnejšia vysoká dávka dvakrát denne.⁸ Hypoestrogénne indukovaný pokles minerálnej hustoty kostí však znamená, že dĺžka liečby elagolixom je maximálne 24 mesiacov pre nízku dávku (6 mesiacov u pacientok so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene) a 6 mesiacov pre režim s vysokou dávkou.⁹

Výskum v kontexte

Dôkazy pred týmto skúšaním

Dizajn skúšaní SPIRIT 1 a SPIRIT 2 bol založený na dôkazoch získaných z klinického vývoja relugolixu vrátane predklinických skúšaní, farmakokinetických a farmakodynamických skúšaní fázy 1 s jednou dávkou a viacerými dávkami a skúšaní fázy 2 s rozsahom dávok. V databázach PubMed a Embase sme vyhľadávali všetky typy článkov pomocou hľadaných výrazov „endometrióza“ + „liečba“ + „fáza“ [všetky polia]; „relugolix“, „leuprolid“, „elagolix“ + „endometrióza“ [všetky polia] bez obmedzenia dátumu alebo dĺžky skúšania. Skúšania v inom ako anglickom jazyku boli vylúčené. Hoci sú agonisty a antagonisti receptora GnRH schválené na liečbu bolesti spojenej s endometriózou, podávajú sa ako monoterapia, s výnimkou leuprolidacetátu na depotnú suspenziu, ktorý je dostupný v balení spolu s tabletou noretisterónacetátu. Tieto možnosti liečby majú suboptimálnu účinnosť pri nízkych dávkach, vyžadujú si injekcie alebo sú spojené s nežiaducimi hypoestrogénnymi vedľajšími účinkami v podobe návalov tepla a úbytku hustoty kostí pri vysokých dávkach. V skúšaní fázy 2 s rozsahom dávok u žien s bolesťou spojenou s endometriózou bola 24-týždňová liečba relugolixom 40 mg v monoterapii spojená s významným znížením bolesti v oblasti panvy v porovnaní s placebom, pričom účinnosť bola podobná leuprolidu. Pokles minerálnej hustoty kostí v závislosti od dávky a zvýšenie vazomotorických symptómov však obmedzili dĺžku používania.

Kombinovaná liečba relugolixom (pozostávajúca zo 40 mg relugolixu, 1 mg estradiolu a 0,5 mg noretisterónacetátu) bola vyvinutá ako liečba raz denne na dosiahnutie účinnosti a minimalizáciu vazomotorických symptómov a straty minerálnej hustoty kostí udržiavaním koncentrácií estradiolu v konzistentnom terapeutickom rozmedzí, ktoré je v súlade s rozmedzím v ranej folikulárnej fáze menštruačného cyklu.

Pridaná hodnota tohto skúšania

Dve veľké replikované kľúčové randomizované dvojito zaslepené skúšania fázy 3 hodnotili kombináciu relugolixu, estradiolu a noretisterónacetátu v porovnaní s placebom u žien s výraznou bolesťou spojenou s endometriózou vrátane dysmenorey a nemenštruačnej bolesti v oblasti panvy. Demografické a východiskové charakteristiky v týchto skúšaníach odrážali vysokú základnú intenzitu bolesti, značné fyzické obmedzenia a vysoké užívanie analgetík ako dôkaz podstatného vplyvu ochorenia na tieto ženy. Kombinovaná liečba relugolixom počas 24 týždňov bola spojená s významne vyššou odpoveďou na liečbu z hľadiska koprimárnych koncových ukazovateľov pre dysmenoreu a nemenštruačnú bolesť v porovnaní s placebom. Zmiernenie bolesti spojenej s endometriózou, zlepšenie fungovania a zníženie potreby užívania opioidov s liečbou, ktorá bola dobre znášaná, pomáha riešiť potrebu dlhodobej liečby tým, že pôsobí proti prejavom a symptómom spojeným s hypoestrogénnym stavom.

Dôsledky všetkých dostupných dôkazov

Relikované skúšania SPIRIT ukázali, že kombinovaná liečba relugolixom, perorálnym antagonistom receptora GnRH, v kombinácii s estradiolom a noretisterónacetátom podávanými v dávkovacom režime raz denne znížila bolesť spojenú s endometriózou zo strednej a závažnej úrovne na minimálnu úroveň, zlepšila funkčnosť spojenú s bolesťou a minimalizovala hypoestrogénne účinky s nízkou mierou návalov tepla a stratou hustoty kostí menej ako 1 %. Dlhodobé terapeutické účinky sa ďalej hodnotia v 80-týždňovom dlhodobom predĺžení skúšania, ktoré poskytne až 2-ročné informácie o prínosoch a rizikách kombinovanej liečby relugolixom.

Pretrváva teda dôležitá klinická potreba bezpečných a vysokoúčinných liečebných postupov, ktoré možno pohodlne a dlhodobo používať pri bolesti súvisiacej s endometriózou. Schopnosť takejto liečby znížiť potrebu opioidov a opakovaných chirurgických zákrokov sú ďalšie klinicky relevantné a žiaduce atribúty.

Relugolix je perorálny nepeptidový antagonist receptoru GnRH. Kompetitívne sa viaže na hypofýzové receptory GnRH, pričom blokuje väzbu endogénneho GnRH s reverzibilným, od dávky závislým potlačením luteinizačného hormónu a folikuly stimulujúceho hormónu¹⁰ a produkciu ovariálneho estradiolu a progesterónu.¹¹ V skúšaní fázy 2 u žien s bolesťou spojenou s endometriózou bola liečba 40 mg relugolixu v monoterapii denne počas 24 týždňov spojená s významným zmiernením bolesti v oblasti panvy v porovnaní s placebom, pričom účinnosť bola podobná leuprolidu.¹² Zníženie minerálnej hustoty kostí a zvýšenie vazomotorických symptómov však v závislosti od dávky znamená, že monoterapia relugolixom nie je vhodná na dlhodobé užívanie.

Kombinovaná liečba relugolixom (40 mg relugolixu, 1 mg estradiolu a 0,5 mg noretisterónacetátu) bola vyvinutá ako liečba myómov alebo endometriózy raz denne na dosiahnutie účinnosti a minimalizáciu vazomotorických symptómov a straty minerálnej hustoty kostí udržiavaním koncentrácií estradiolu v terapeutickom rozmedzí zodpovedajúcim koncentráciám v ranej folikulárnej fáze menštruačného cyklu.^{13, 14} Kombinovaná liečba relugolixom je v EÚ a USA schválená na liečbu myómov.^{15, 16} Tu uvádzame účinnosť a bezpečnosť 24-týždňovej perorálnej kombinovanej liečby relugolixom raz denne u žien s bolesťou spojenou s endometriózou.

Metódy

Dizajn skúšania a pacientky

SPIRIT 1 a SPIRIT 2 sú dve replikované multicentrické randomizované dvojito zaslepené a placebom kontrované skúšania fázy 3, ktoré sa uskutočnili v 219 komunitných a nemocničných výskumných centrách v Afrike, Austrálii, Európe, Severnej Amerike a Južnej Amerike (príloha str. 2 – 8). Rozhodli sme sa vykonať dve replikované skúšania, aby sme stanovili účinnosť preukázaním reprodukovateľnosti zistení, ako je to potrebné na regulačné účely.¹⁷ Do oboch skúšaní boli zahrnuté štyri centrá v USA a päť centier v Poľsku. Okrem týchto centier boli všetky ostatné centrá zahrnuté len do jedného skúšania. Zúčastniť sa mohli predmenopauzálne ženy vo veku 18 – 50 rokov s endometriózou, ktorá bola chirurgicky alebo priamo vizualizovaná s histologickým potvrdením alebo bez neho, prípadne len s histologickou diagnózou, v priebehu posledných 10 rokov. Do nábehového obdobia mohli vstúpiť pacientky, ktoré samy hlásili stredne závažnú, závažnú alebo veľmi závažnú dysmenoreu počas poslednej menštruácie a stredne závažnú, závažnú alebo veľmi závažnú nemenštruačnú bolesť v oblasti panvy počas posledného mesiaca pomocou skóre závažnosti bolesti spojenej s endometriózou.

Aby boli pacientky spôsobilé na randomizáciu, museli mať skóre číselnej hodnotiacej stupnice (NRS; 0 = žiadna bolesť; 10 = najhoršia bolesť, akú si možno predstaviť) pre dysmenoreu počas najmenej 2 dní počas nábehového obdobia 4,0 alebo vyššie spolu s priemerným skóre nemenštruačnej panvovej bolesti aspoň 2,5 alebo priemerným skóre nemenštruačnej bolesti 1,25 so skóre aspoň 5,0 počas 4 alebo viacerých dní.¹⁸ Od účastníčok sa vyžadovalo, aby mali počas nábehového obdobia aspoň 3-dňovú menštruáciu. Počas účasti v skúšaní sa musela používať nehormonálna antikoncepcia. Na začiatku skúšania sa zaznamenali predchádzajúca zdravotná anamnéza vrátane psychiatrickej anamnézy hlásenej samotnými pacientkami a súběžne užívané lieky. Medzi kritériá na vyradenie patrili minerálna hustota kostí podľa skóre Z dvojenergetickej röntgenovej absorpciometrie menej ako -2,0 v driekovej chrbtici, bedrovom kĺbe alebo krčku stehennej kosti; chronická bolesť v oblasti panvy v anamnéze, ktorá nie je spôsobená endometriózou; alebo prítomnosť kontraindikácie na použitie kombinovanej hormonálnej liečby. Úplný zoznam kritérií spôsobilosti je uvedený v prílohe (str. 25). Všetky pacientky poskytli písomný informovaný súhlas. Protokoly schválili miestne inštitucionálne revízne rady a skúšania sa robili v súlade s usmerneniami Medzinárodnej konferencie o harmonizácii a etickými princípmi Helsinskej deklarácie.

Randomizácia a maskovanie

Ženy spôsobilé na skúšania boli randomizované na placebo, kombinovanú liečbu relugolixom alebo oddialenú kombinovanú liečbu relugolixom v pomere 1 : 1 : 1. Skupina s oddialenou kombinovanou liečbou relugolixom bola zahrnutá na porovnanie minerálnej hustoty kostí a vazomotorických symptómov pre monoterapiu relugolixom s kombinovanou liečbou relugolixom v 12. týždni. Pre každé skúšanie sa použila randomizácia permutovaných blokov s veľkosťou bloku šesť. Randomizácia bola stratifikovaná podľa geografickej oblasti (Severná Amerika vs všetky ostatné regióny) a času od chirurgickej diagnózy endometriózy (< 5 rokov alebo ≥ 5 rokov), aby bol zabezpečený vyvážený počet pacientok v liečebných skupinách na posúdenie účinku.

Priradenie do liečebnej skupiny určila služba Interactive Voice/Web Recognition Service (IVRS/IWRS) počas návštevy pacientky na začiatku skúšania v 1. deň po potvrdení, že pacientka splnila všetky kritériá spôsobilosti. Počas jednostranne zaslepeného nábehového obdobia boli z hľadiska liečebnej skupiny maskované iba pacientky. Počas dvojito zaslepenej randomizovanej liečby a obdobia sledovania boli všetky pacientky, skúšajúci a personál alebo zástupcovia zadávateľa zapojení do realizácie skúšania maskovaní z hľadiska priradenia liečby. Medzi nemaskované strany, z ktorých žiadna nebola zapojená do realizácie skúšania, patrili štatistickí pracovníci zodpovední za vypracovanie randomizačných kódov, výbor pre monitorovanie údajov a podporná štatistická skupina a personál riadiaci dodávku liekov, bezpečnostné služby (len pre jednotlivé pacientky v súvislosti s regulačným hlásením bezpečnostných prípadov) a systém IVRS/IWRS.

Pozri prílohu online

Postupy

Pri skriningu sa ženy, ktoré samy hlásili stredne závažnú, závažnú alebo veľmi závažnú dysmenoreu počas poslednej menštruácie a stredne závažnú alebo závažnú nemenštruačnú bolesť v oblasti panvy počas posledného mesiaca, ako bolo určené podľa skóre závažnosti bolesti spojenej s endometriózou, mohli zaradiť do jednostranne zaslepeného nábehového obdobia, počas ktorého dostávali placebo a vopred špecifikované záchranné analgetiká na symptomatickú liečbu. Účelom tohto obdobia bolo vyhnúť sa randomizácii pacientok, ktoré vykazovali silnú odpoveď na placebo alebo dostatočnú odpoveď na placebo, ktorá viedla k tomu, že nespĺňali minimálny prah závažnosti bolesti. Pacientky, ktoré dosiahli prahové skóre bolesti NRS počas približne 35-dňového nábehového obdobia, boli náhodne priradené k placebo, kombinovanej liečbe relugolixom (raz denne relugolix 40 mg perorálne ako tableta a estradiol 1 mg a noretisterónacetát 0,5 mg perorálne ako kapsula), alebo k oddialenej kombinovanej liečbe relugolixom (relugolix 40 mg v monoterapii, po ktorej nasledovala kombinovaná liečba relugolixom, ako bolo opísané vyššie, každá počas 12 týždňov) a dostávali dvojito zaslepenú liečbu počas 24 týždňov. Skúšané lieky (t. j. relugolix, placebo tableta, estradiol, noretisterónacetát a placebo kapsula) sa dodávali spolu v blistrových baleniach. Placebo pre tabletu relugolixu a kombinovanú liečbu relugolixom sa vyrobili tak, aby sa zhodovali z hľadiska veľkosti, tvaru a farby. Nasledovalo 30-dňové obdobie sledovania bezpečnosti. Návštevy sa uskutočnili na začiatku skúšania a každé 4 týždne počas 24 týždňov. Všetky pacientky zaradené do skúšania dostali smartfón (buď HTC Desire 320, alebo Samsung Galaxy J5 [2016] MN Variant) s aplikáciou pre elektronický denník pacientky, pomocou ktorej si zaznamenávali dodržiavanie skúšanej liečby, menštruačné krvácanie, bolesť spojenú s endometriózou a používanie analgetík. Intenzitu dysmenorey, nemenštruačnej bolesti v oblasti panvy a dyspareunie hlásili pacientky pomocou NRS. Protokolom špecifikovaná analgetická liečba prelomovej bolesti bola štandardizovaná (príloha str. 12). Od pacientok sa vyžadovalo, aby elektronický denník vyplnili každý deň do polnoci, pričom sa zaznamenávali informácie len za posledných 24 hodín, s výnimkou analgetík (72 hodín), a to preto, aby sa zabránilo oneskorenému zadávaniu údajov, ktoré by mohlo viesť k skresleniu zapamätaných informácií, a aby sa takisto umožnilo dôkladné monitorovanie vyplnenia elektronického denníka a jeho dodržiavanie. Počas skúšania účastníčky vyplnili dotazník pre celkové hodnotenie pacientkou (PGA) týkajúce sa dysmenorey a nemenštruačnej bolesti v oblasti panvy pri skriningu, na začiatku skúšania a každé 4 týždne pri návštevách v rámci skúšania a dotazník celkového dojmu zmeny pacientky (PGIC) počas nábehového obdobia a v 12. a 24. týždni. Pacientky vyplnili pri skriningu, v 12. a 24. týždni (so zámerom zhodou 24. týždňa s koncom liečby) dotazník týkajúci sa endometriózy Endometriosis Health Profile30 (EHP30). EHP30 je prieskum navrhnutý z pohľadu pacientky na posúdenie kvality života súvisiacej so zdravím pri endometrióze. Doména bolesti EHP30 hodnotí vplyv bolesti na fungovanie a zahŕňa 11 otázok, ktoré sa pýtajú pacientok, ako často počas posledných 4 týždňov nemohli vykonávať určité činnosti alebo sa do týchto činností nemohli zapájať, prípadne mali s nimi problém z dôvodu endometriózy (odpovede sú: nikdy, zriedka, niekedy, často a vždy).

Položky v doménach EHP30 sa sčítali, čím sa získalo hrubé skóre, a potom sa každé skóre stupnice transformovalo na normalizované skóre v rozsahu od 0 (najlepší zdravotný stav) do 100 (najhorší zdravotný stav). EHP30, PGA pre bolesť a PGIC sa získavali pomocou tabletového zariadenia (Acer Switch 10 V). PGA pre dysmenoreu, NMPP a fungovanie sa získavali v papierovej forme. Údaje o minerálnej hustote kostí sa odvodili z dvojenergetickej röntgenovej absorpciometrie pomocou algoritmov zakódovaných do počítačového softvéru pod dohľadom obsluhujúcich pracovníkov. Softvér poskytuje rôzne tretie strany; konkrétne softvér skenera DXA vyvíjajú spoločnosti GE Lunar (Madison, Wisconsin, USA) a Hologic (Bedford, Massachusetts, USA). Skóre Z sa vypočítalo odčítaním priemernej minerálnej hustoty kostí pre zdravú dospelú populáciu spárovanú podľa pohlavia, etnickej príslušnosti a veku od skóre minerálnej hustoty kostí účastníčky a vydelením výsledku smerodajnou odchýlkou (SD) hodnôt minerálnej hustoty kostí v populácii použitej na určenie priemernej minerálnej hustoty kostí. Všetky snímky DXA boli predložené centrálnemu rádiologickému laboratóriu (Clario [predtým Bioclinica], San Mateo, Kalifornia, USA), ktoré ich spracovalo a posúdilo. Hodnotenia bezpečnosti zahŕňali telesné vyšetrenia, monitorovanie životných funkcií, nežiaduce udalosti, klinické laboratórne parametre, 12-zvodové elektrokrardiogramy, minerálnu hustotu kostí meranú pomocou dvojenergetickej röntgenovej absorpciometrie a biopsie endometria. Nežiaduce udalosti boli kódované pomocou lekárskeho slovníka pre regulačné aktivity (MedDRA [verzia 22]) a závažnosť nežiaducich udalostí vyhodnotil skúšajúci na základe spoločnej terminológie nežiaducich udalostí Národného onkologického inštitútu (verzia 5.0).

Výsledky

Koprimárnymi výsledkami v oboch skúšaniach bol podiel pacientok s odpoveďou na konci liečby (24. týždeň) na základe skóre NRS pre dysmenoreu v skupine s kombinovanou liečbou relugolixom v porovnaní so skupinou s placebom a podiel pacientok s odpoveďou na konci liečby na základe skóre NRS pre nemenštruačnú bolesť v oblasti panvy v skupine s kombinovanou liečbou relugolixom v porovnaní so skupinou s placebom.^{19, 20} Prahové hodnoty pre pacientky s odpoveďou sa vytvorili na účely identifikovania veľkosti zmeny v NRS, ktorá mala pre pacientky význam. Pacientky so zvýšeným používaním analgetík boli klasifikované ako pacientky bez odpovede (príloha str. 13). Ako sekundárny cieľ sme hodnotili podiel pacientok s odpoveďou v skupine s oddialenou kombinovanou liečbou relugolixom v porovnaní s placebom.

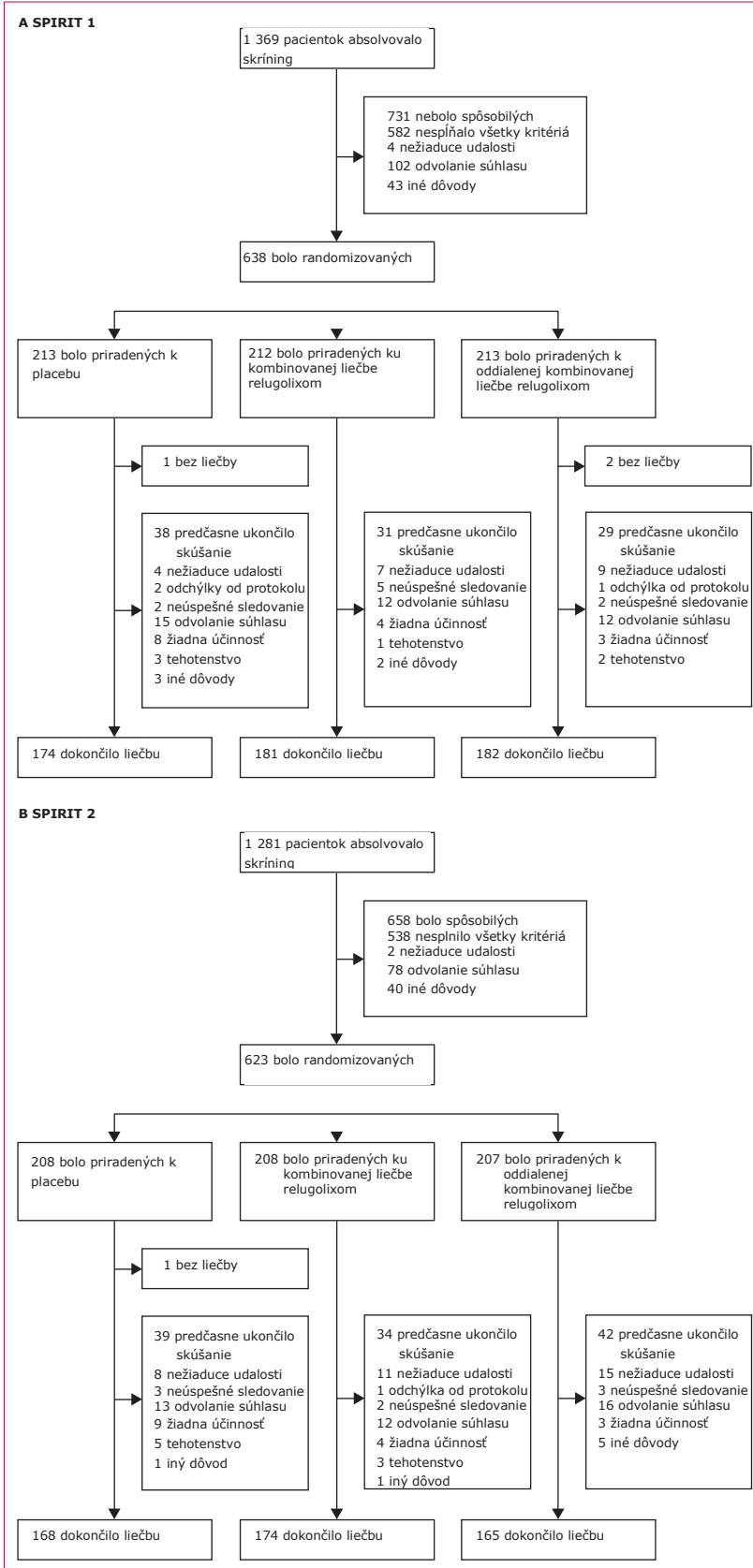
Kľúčové sekundárne výsledky v 24. týždni zahŕňali zmenu v skupine s kombinovanou liečbou relugolixom v porovnaní so skupinou s placebom v nasledujúcom: skóre²¹ domény bolesti EHP30; priemerné skóre NRS pre dysmenoreu; priemerné skóre NRS pre nemenštruačnú bolesť v oblasti panvy; priemerné skóre NRS pre celkovú bolesť v oblasti panvy; priemerné skóre NRS pre dyspareuniu; podiel pacientok, ktoré neužívali opioidy na bolesť spojenú s endometriózou; a podiel pacientok, ktoré neužívali analgetiká na bolesť spojenú s endometriózou (SPIRIT 1), alebo zmena v užívaní analgetík (na základe priemerného denného počtu tabliet; SPIRIT 2) od začiatku skúšania.

Ďalšie podrobnosti pre každý koncový ukazovateľ spolu so sekundárnymi koncovými ukazovateľmi chránenými proti chybám typu 1 sú opísané v prílohe (str. 21). Dodatočné (chránené proti chybe typu 1) analýzy sekundárnych koncových ukazovateľov skúmali priemernú zmenu a percentuálnu zmenu priemerného skóre NRS pre dysmenoreu, nemenštruačnú bolesť v oblasti panvy a dyspareuniu, ako aj EHP30 od začiatku skúšania v priebehu času podľa návštevy. Bezpečnostné koncové ukazovatele zahŕňali nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou, percentuálnu zmenu hodnoty minerálnej hustoty kostí od začiatku skúšania a histológiu endometriálnej biopsie, ako je opísané v prílohe (str. 21). Koprímárne výsledky, sekundárne výsledky a analýzy bezpečnosti sa hodnotili v populácii s modifikovaným zámerom liečby, ktorá zahŕňala všetky náhodne priradené účastníčky, ktoré dostali aspoň jednu dávku pridelenej skúšanej liečby.

Štatistická analýza

V každom skúšaní bola veľkosť vzorky 200 pacientok na liečebnú skupinu naplánovaná tak, aby poskytla viac ako 90 % silu na zistenie rozdielu 20 % alebo viac v každom koprímárnom koncovom ukazovateli medzi skupinami s kombinovanou liečbou relugolixom a placebom, za predpokladu, že miera odpovede na placebo je 30 – 35 % (na základe rozsahu mier odpovedí pozorovaných v podobných skúšaní fázy 3 pri endometrióze) a miera vyradenia je 20 %, ⁸ pri obojstrannej úrovni α 0,05.

Porovnanie pre každý koprímárny koncový ukazovateľ (dysmenorea alebo nemenštruačná bolesť v oblasti panvy) sa uskutočnilo pomocou modelu logistickej regresie so statusom pacientky s odpoveďou ako závislou premennou, liečbou ako hlavným účinkom, východiskovým skóre bolesti (dysmenorea alebo nemenštruačná bolesť v oblasti panvy) a stratifikačnými faktormi (geografická oblasť [Severná Amerika vs všetky ostatné regióny]; roky od chirurgickej diagnózy endometriózy [< 5 rokov vs ≥ 5 rokov]) ako kovariátmi. Pred odmaskovaním nezávislý psychometrik vyvinul prahové hodnoty zmysluplné zmeny skóre NRS pre koprímárne koncové ukazovatele.²² PGA pre dysmenoreu a nemenštruačnú bolesť v oblasti panvy slúžilo ako primárna kotva na koreláciu so zmenami skóre NRS na účely odvodenia príslušných prahových hodnôt zmysluplných zmien; PGIC slúžilo ako sekundárna kotva. Vyvinuli sa funkcie kumulatívnej distribúcie a funkčné krivky hustoty pravdepodobnosti na vizualizáciu štatisticky zmysluplné zmeny pomocou celej distribúcie Sodpovedí pacientok a triangulovali sa s informáciami z výstupných rozhovorov s pacientkami na podporu toho, čo sa pre pacientky považovalo za zmysluplnú zmenu.^{22, 23} Podobné analýzy založené na kotve sa vykonali pre EHP30, ktorý používal PGA ako kotvu. Tieto údaje stanovili prahové hodnoty zmysluplné zmeny $-2,8$ bodu pre dysmenoreu, $-2,1$ bodu pre nemenštruačnú bolesť v oblasti panvy a -20 bodov pre funkčný koncový ukazovateľ skóre domény bolesti EHP30.



Obrázok 1. Profily skúšania SPIRIT 1 (A) a SPIRIT 2 (B) Šesť náhodne priradených pacientok z jedného pracoviska skúšania bolo vyradených zo všetkých analýz účinnosti a bezpečnosti z dôvodu nesúladu s usmerneniami pre správnu klinickú prax Medzinárodnej rady pre harmonizáciu E6 R2 a identifikovaných problémov s integritou údajov.

	SPIRIT 1			SPIRIT 2		
	Placebo (n = 212)	Kombinovaná liečba relugolixom (n = 212)	Oddialená kombinovaná liečba relugolixom (n = 211)	Placebo (n = 204)	Kombinovaná liečba relugolixom (n = 206)	Oddialená kombinovaná liečba relugolixom (n = 206)
Vek, roky	34,2 (6,6)	33,9 (6,3)	34,3 (6,7)	33,6 (6,5)	33,8 (6,7)	33,7 (6,8)
Index telesnej hmotnosti	26,1 (6,4)	25,6 (6,0)	25,7 (6,1)	25,8 (6,0)	26,1 (6,5)	26,2 (5,9)
Rasa*						
Belošky	193 (91 %)	194 (92 %)	194 (92 %)	183 (90 %)	186 (90 %)	188 (91 %)
Černošky	12 (6 %)	13 (6 %)	10 (5 %)	12 (6 %)	14 (7 %)	10 (5 %)
Iná	7 (3 %)	5 (2 %)	7 (3 %)	9 (4 %)	6 (3 %)	8 (4 %)
Geografická oblasť						
Severná Amerika	40 (19 %)	40 (19 %)	41 (19 %)	49 (24 %)	50 (24 %)	50 (24 %)
Európa	143 (67 %)	146 (69 %)	143 (68 %)	122 (60 %)	124 (60 %)	122 (59 %)
Všetky ostatné regióny	29 (14 %)	26 (12 %)	27 (13 %)	33 (16 %)	32 (16 %)	34 (17 %)
Čas od chirurgickej diagnózy endometriózy v rokoch	3,8 (3,3)	3,8 (3,2)	4,4 (4,1)	3,8 (3,0)	4,1 (3,5)	4,2 (3,5)
< 5 rokov	148 (70 %)	151 (71 %)	135 (64 %)	143 (70 %)	137 (67 %)	135 (66 %)
5 – 10 rokov	64 (30 %)	61 (29 %)	76 (36 %)	61 (30 %)	69 (33 %)	71 (34 %)
Minerálna hustota kostí, skóre Z†						
Drieková chrčtica	0,18 (1,1)	0,17 (1,1)	0,19 (1,1)	0,35 (1,0)	0,23 (1,1)	0,25 (1,1)
Bedrový kĺb	0,05 (0,9)	-0,01 (0,9)	0,03 (0,9)	0,12 (1,0)	0,1 (1,0)	0,06 (1,0)
Výsledky hlásené pacientkami						
Skóre NRS pre dysmenoreu‡	7,1 (1,7)	7,2 (1,7)	7,0 (1,8)	7,0 (1,6)	7,1 (1,6)	6,9 (1,5)
< 7	90 (43 %)	84 (40 %)	97 (46 %)	96 (47 %)	92 (45 %)	97 (47 %)
≥ 7	122 (58 %)	128 (60 %)	114 (54 %)	108 (53 %)	114 (55 %)	109 (53 %)
Skóre NRS pre nemenštruačnú bolesť v oblasti panvy§	5,8 (1,8)	5,9 (2,0)	5,6 (2,0)	5,5 (1,9)	5,8 (1,9)	5,5 (1,9)
< 4	43 (20 %)	43 (20 %)	53 (25 %)	45 (22 %)	42 (20 %)	55 (27 %)
≥ 4	169 (80 %)	169 (80 %)	158 (75 %)	159 (78 %)	164 (80 %)	151 (73 %)
Skóre NRS pre dyspareuniu‡	5,7 (2,3)	5,7 (2,3)	5,3 (2,4)	5,3 (2,3)	5,5 (2,3)	5,4 (2,1)
< 7	113/165 (68 %)	112/174 (64 %)	126/176 (72 %)	131/162 (81 %)	127/173 (73 %)	129/167 (77 %)
≥ 7	52/165 (32 %)	62/174 (36 %)	50/176 (28 %)	31/162 (19 %)	46/173 (27 %)	38/167 (23 %)
Doména bolesti EHP-30§	55,5 (16,0)	58,3 (16,7)	55,5 (16,8)	55,0 (16,2)	56,2 (17,1)	55,5 (15,2)
< 50	67/208 (32 %)	60/208 (29 %)	70/208 (34 %)	74 (36 %)	62/203 (31 %)	62 (30 %)
≥ 50	141/208 (67 %)	148/208 (71 %)	138/208 (66 %)	130 (64 %)	141/203 (69 %)	144 (70 %)
Používanie analgetík na začiatku skúšania¶						
Iba neopioidy	137 (65 %)	128 (60 %)	124 (59 %)	97 (48 %)	97 (47 %)	94 (46 %)
Opioidy	52 (26 %)	64 (30 %)	65 (31 %)	95 (47 %)	100 (49 %)	101 (49 %)

Údaje sú uvedené ako priemer (SD) alebo n (%). Menovatele pre dyspareuniu sa líšia od súčtu v stĺpci v dôsledku podskupiny pacientok, ktoré boli sexuálne aktívne s NRS > 0, a menovatele pre skóre domény bolesti EHP-30 sa líšia od súčtu v stĺpci v dôsledku chýbajúcich údajov EHP-30 na začiatku skúšania. BMD = minerálna hustota kostí. EHP-30 = dotazník zdravotného profilu pri endometrióze s 30 položkami. NRS = numerická hodnotiaci stupnica. *Rasu nahliadla pacientka. „Iná“ rasa zahŕňa Ázijčanky, Indiánky alebo pôvodné obyvateľky Aljašky, pôvodné obyvateľky Havaja alebo iných tichomorských ostrovov, iné a viaceré. † Skóre Z je založené na analýze korigovaných údajov o minerálnej hustote kostí, na základe hodnotenia centrálnym rádiologickým laboratóriom. ‡ Skóre pre dysmenoreu, dyspareuniu a nemenštruačnú bolesť v oblasti panvy sa mohlo pohybovať od 0 (žiadna bolesť) do 10 (najhoršia bolesť, akú si možno predstaviť) a zaznamenalo sa v elektronickom denníku. § EHP-30 hodnotí vplyv bolesti na normálnu dennú aktivitu vrátane schopnosti stať, sedieť, chodiť, cvičiť, spať, zúčastňovať sa spoločenských podujatí, vykonávať pracovnú činnosť a tiež vplyv na chuť do jedla v rozsahu od 0 (najhorší zdravotný stav) po 100 (najlepší zdravotný stav) na základe transformovaných skóre. ¶ Začiatok skúšania sa vzťahuje na 35-dňové nábehové obdobie. || Zahŕňa opioidy ako monoterapiu a opioidy plus neopioidy ako kombinovanú liečbu.

Tabuľka 1: Demografické a východiskové charakteristiky

Zaviedli sa pravidlá spracovania chýbajúcich údajov na odvodenie stavu pacientky s odpoveďou počas posledných 35 dní liečby (24. týždeň), pričom sa brali do úvahy trvanie expozície liečby a dodržiavanie zaznamenávania skóre bolesti do elektronického denníka.

Analýzy koprímárných a siedmich kľúčových sekundárných koncových ukazovateľov účinnosti pre každé skúšanie sa vykonali pri celkovej hladine α 0,05 (obojstrannej) porovnaním kombinovanej liečby relugolixom s placebom.

Postup testovania s fixnou sekvenciou sa použil na udržanie skupinovej chybovosti typu I testovaním koprímárných a kľúčových sekundárných koncových ukazovateľov postupne. V každom skúšaní sa najprv testovali dva koprímárne koncové ukazovatele a ak bola hodnota p nižšia ako 0,05 pre oba koprímárne koncové ukazovatele, postupne podľa testovacieho postupu pre skúšanie sa otestovalo sedem kľúčových sekundárných koncových ukazovateľov účinnosti.

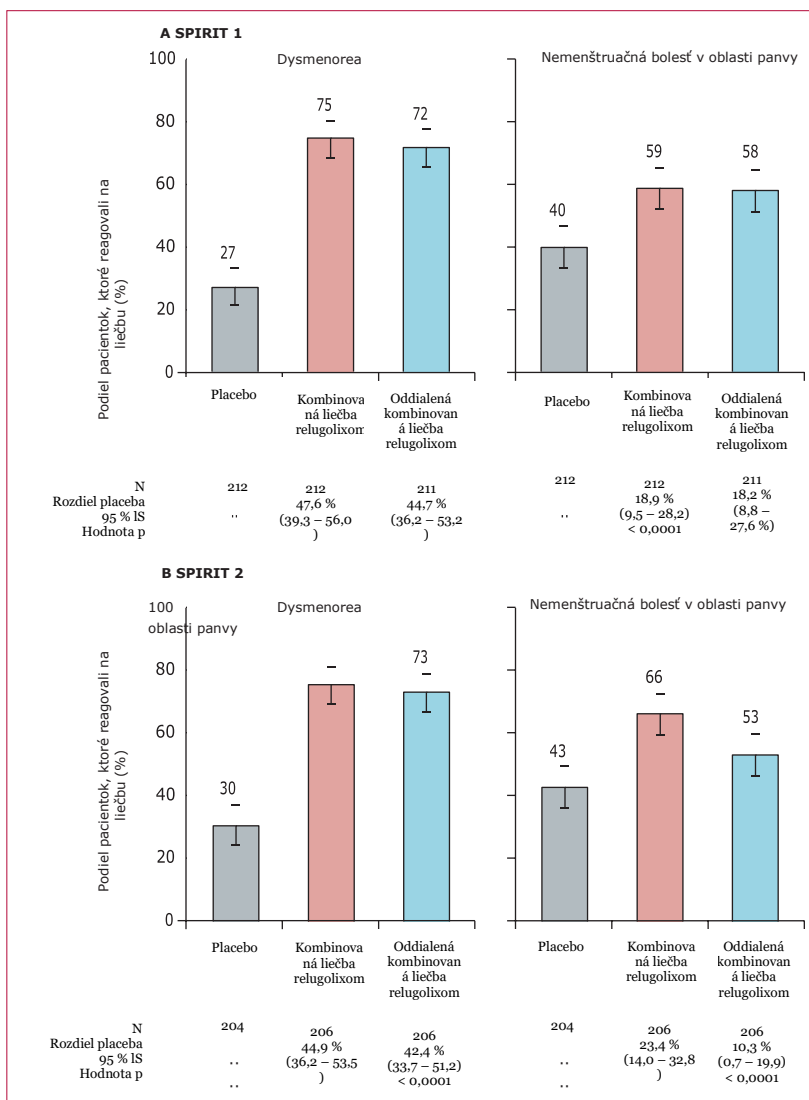
Ďalšie podrobnosti o dizajne, pravidlách pre chýbajúce údaje a metódach analýzy sú uvedené v prílohe (str. 21). Protokol je tiež uvedený v prílohe (str. 36). Na štatistické analýzy skúšania sme použili SAS (verziu 9.2). Bol zriadený nezávislý výbor pre monitorovanie údajov pozostávajúci z odborníkov na zdravie žien, monitorovanie bezpečnosti klinických skúšaní a štatistiky. Tento výbor priebežne hodnotil bezpečnosť účastníčok skúšania. Skúšania sú registrované v databázach ClinicalTrials.gov (SPIRIT 1 [NCT03204318] a SPIRIT 2 [NCT03204331]) a EudraCT (SPIRIT 1 [2017-001588-19] a SPIRIT 2 [2017-001632-19]).

Úloha zdroja financovania

Zadávateľ skúšania navrhol skúšania v spolupráci s členmi riadiaceho výboru. Zadávateľ mal úlohu pri získavaní údajov, analýze údajov, interpretácii údajov a písaní správy. Riadiaci výbor spolupracoval so zadávateľom na interpretácii údajov. Pri vytváraní článku spolupracovali autori zadávateľa s akademickými autormi.

Výsledky

1 369 pacientok podpísalo formulár informovaného súhlasu pre skúšanie SPIRIT 1, z ktorých 1 105 vstúpilo do jednostranne zaslepeného nábehového obdobia a z tých bolo 638 od 7. decembra 2017 do 4. decembra 2019 v 124 centrách na celom svete náhodne pridelených ku kombinovanej liečbe relugolixom (212 [33 %]), k placebo (213 [33 %]) alebo k oddialenej kombinovanej liečbe relugolixom (213 [33,3 %]; obrázok 1A). Nespôsobilých bolo 731 pacientok, pričom najčastejším dôvodom bolo nesplnenie protokolom špecifikovaných skóre NRS pre dysmenoreu alebo nemenštruačné bolesti v oblasti panvy (105 [18 %] pacientok) na konci nábehového obdobia. 98 (15 %) pacientok predčasne ukončilo účasť v skúšaní, pričom dôvody boli nasledovné: nežiaduce udalosti, odchýlky od protokolu, neúspešné sledovanie, odvolanie súhlasu, hlásená žiadna účinnosť, tehotenstvo alebo iné. V skúšaní SPIRIT 2 celkovo 1 281 pacientok podpísalo formulár informovaného súhlasu, 1 069 pacientok vstúpilo do jednostranne zaslepeného nábehového obdobia a 623 pacientok bolo v období od 1. novembra 2017 do 4. októbra 2019 v 95 centrách na celom svete náhodne pridelených ku kombinovanej liečbe relugolixom (208 [33 %]), k placebo (208 [33 %]) alebo k oddialenej kombinovanej liečbe relugolixom (207 [33,2 %]; obrázok 1B). 658 pacientok nebolo spôsobilých, pričom najčastejším dôvodom bolo nesplnenie protokolom špecifikovaných skóre NRS pre dysmenoreu alebo nemenštruačné bolesti v oblasti panvy (118 [22 %] pacientok) na konci nábehového obdobia. Šesť náhodne priradených pacientok z jedného pracoviska skúšania bolo vyradených zo všetkých analýz účinnosti a bezpečnosti z dôvodu nesúlady s usmerneniami pre správnu klinickú prax Medzinárodnej rady pre harmonizáciu E6 R2 na pracovisku skúšania a identifikovaných problémov s integritou údajov. 115 (18 %) pacientok predčasne ukončilo účasť v skúšaní, pričom dôvody boli rovnaké ako v prípade skúšania SPIRIT 1. Tri pacientky v skúšaní SPIRIT 1 boli randomizované, ale nedostali skúšaný liek (dve v skupine s oddialenou liečbou relugolixom, ktoré boli randomizované omylom, a jedna v skupine s placebom, ktorá liečbu prerušila), a jedna pacientka v skupine s placebom v skúšaní SPIRIT 2 bola randomizovaná omylom, a tak nedostala skúšaný liek.



Obrázok 2: Dysmenoreu a nemenštruačné bolesti v oblasti panvy v skúšaní SPIRIT 1 (A) a SPIRIT 2 (B) Chybové čiary predstavujú 95 % IS. *Analýza primárneho koncového ukazovateľa.

434 (68 %) zo 635 pacientok v skúšaní SPIRIT 1 a 415 (67 %) zo 616 pacientok v skúšaní SPIRIT 2 malo za posledných 5 rokov chirurgicky diagnostikovanú endometriózu. 185 (29 %) pacientok v skúšaní SPIRIT 1 a 288 (47 %) v skúšaní SPIRIT 2 užívalo na začiatku skúšania opioidy na zmiernenie bolesti (tabuľka 1).

V skupine kombinovanej liečby relugolixom 158 (75 %) z 212 pacientok v skúšaní SPIRIT 1 a 155 (75 %) z 206 pacientok v skúšaní SPIRIT 2 spĺňalo definíciu pacientky s odpoveďou z hľadiska dysmenorey v porovnaní s 57 (27 %) pacientkami, ktoré dostávali placebo v skúšaní SPIRIT 1, a 62 (30 %) pacientkami v skúšaní SPIRIT 2 (obrázok 2). Rozdiel v miere odpovedí z hľadiska dysmenorey medzi kombinovanou liečbou relugolixom a placebom bol 47,6 % (95 % IS 39,3 – 56,0) v skúšaní SPIRIT 1 a 44,9 % (36,2 – 53,5) v skúšaní SPIRIT 2, obe p < 0,0001.

	SPIRIT 1					SPIRIT 2				
	Placebo (n = 212)	Kombinovaná liečba relugolixom (n = 212)	Oddialená kombinovaná liečba relugolixom (n = 211)	Rozdiel medzi liečbou relugolixom aplacebom (95 % IS)	Hodnota p	Placebo (n = 204)	Kombinovaná liečba relugolixom (n = 206)	Oddialená kombinovaná liečba relugolixom (n = 206)	Rozdiel medzi kombinovanou liečbou relugolixom aplacebom (95 % IS)	Hodnota p
Pacientky s odpoveďou z hľadiska dysmenorey	57 (27 %)	158 (75 %)	151 (72 %)	47,6 % (39,3 až 56,0)	< 0,0001	62 (30 %)	155 (75 %)	150 (73 %)	44,9 % (36,2 až 53,5)	< 0,0001
Pacientky s odpoveďou z hľadiska nemenštruačnej bolesti v oblasti panvy	84 (40 %)	124 (59 %)	122 (58 %)	18,9 % (9,5 až 28,2)	< 0,0001	187 (43 %)	136 (66 %)	109 (53 %)	23,4 % (14,0 až 32,8)	< 0,0001
Zmena v doméne bolesti EHP-30*	-18,7 (1,8)	-33,8 (1,8)	-32,1 (1,8)	-15,1 (-19,7 až -10,5)	< 0,0001	-19,9 (1,7)	-32,2 (1,7)	-30,8 (1,7)	-12,3 (-16,7 až -7,9)	< 0,0001
Zmena NRS pre dysmenoreu	-1,8 (0,2)	-5,1 (0,2)	-4,9 (0,2)	-3,3 (-3,8 až -2,8)	< 0,0001	-2,0 (0,2)	-5,1 (0,2)	-4,6 (0,2)	-3,2 (-3,7 až -2,7)	< 0,0001
Zmena NRS pre nemenštruačnú bolesť v oblasti panvy	-2,0 (0,2)	-2,9 (0,2)	-2,8 (0,2)	-0,9 (-1,4 až -0,4)	0,0002	-2,0 (0,2)	-2,7 (0,2)	-2,5 (0,2)	-0,7 (-1,2 až -0,3)	0,0012
Zmena NRS pre celkovú bolesť v oblasti panvy	-1,9 (0,17)	-3,1 (0,2)	-2,9 (0,2)	-1,1 (-1,6 až -0,7)	< 0,0001	-2,0 (0,2)	-2,9 (0,2)	-2,7 (0,2)	-0,9 (-1,4 až -0,5)	< 0,0001
Pacientky, ktoré počas liečby neužívali opioidy	162 (76 %)	182 (86 %)	174 (83 %)	9,4 % (2,0 až 16,8)	0,0005	135 (66 %)	169 (82 %)	168 (82 %)	15,9 % (7,5 % až 24,2)	< 0,0001
Zmena NRS pre dyspareuniu	-1,7 (0,2)	-2,4 (0,2)	-2,2 (0,2)	-0,7 (-1,3 až -0,1)	0,0149	-1,9 (0,2)	-2,4 (0,2)	-2,3 (0,2)	-0,5 (-1,0 až 0,0)	0,0371
Pacientky, ktoré počas liečby nepoužívali analgetiká na bolesť spojenú s endometriózou†	65 (31 %)	119 (56 %)	123 (58 %)	25,5 % (16,4 % až 34,6 %)	< 0,0001	48 (24 %)	112 (54 %)	118 (57 %)	30,8 % (21,9 % až 39,8 %)	< 0,0001
Zmena v dennom užívaní analgetík‡	-0,4 (0,1)	-0,5 (0,1)	-0,6 (0,1)	-0,1 (-0,3 až 0,1)	0,4094	-0,4 (0,1)	-0,5 (0,1)	-0,5 (0,1)	-0,1 (-0,3 až 0,0)	0,1141

Údaje sú n (%) alebo priemery najmenších štvorcov (SE), pokiaľ nie je uvedené inak. Zmeny sú od začiatku skúšania do 24. týždňa (koniec liečby). EHP-30 = dotazník zdravotného profilu endometriózy s 30 položkami. mITT = modifikovaný zamer liečby. NRS = numerická hodnotiaci stupnica. * EHP-30 hodnotí vplyv bolesti na normálnu dennú aktivitu vrátane schopnosti stať, sedieť, chodiť, cvičiť, spať, zúčastňovať sa spoločenských podujatí, vykonávať pracovnú činnosť a tiež vplyv na chuť do jedla. † Údaje zo skúšania SPIRIT 2 pre pacientky, ktoré nepoužívali analgetiká na bolesť spojenú s endometriózou, boli z post hoc prieskumnej analýzy. ‡ Údaje zo skúšania SPIRIT 1 pre zmenu v dennom užívaní analgetík boli z post hoc prieskumnej analýzy.

Tabuľka 2: Koprímárne a kľúčové sekundárne koncové ukazovatele účinnosti

124 (59 %) pacientok v skúšaní SPIRIT 1 a 136 (66 %) pacientok v skúšaní SPIRIT 2 spĺňalo definíciu pacientok s odpoveďou z hľadiska nemenštruačnej bolesti v oblasti panvy v skupine s kombinovanou liečbou relugolixom v porovnaní s 84 (40 %) pacientkami, ktoré dostávali placebo v skúšaní SPIRIT 1 a 87 (43 %) v skúšaní SPIRIT 2. Rozdiel medzi pacientkami s odpoveďou z hľadiska nemenštruačnej bolesti v oblasti panvy medzi placebom a kombinovanou liečbou relugolixom bol 18,9 % (95 % IS 9,5 – 28,2) v skúšaní SPIRIT 1 a 23,4 % (14,0 – 32,8) v skúšaní SPIRIT 2, obe $p < 0,0001$. Miere odpovede v skupine s oddialenou kombinovanou liečbou relugolixom boli v oboch skúšaní podobné; 151 (72 %) z 211 pacientok v skúšaní SPIRIT 1 a 150 (73 %) z 206 pacientok v skúšaní SPIRIT 2 malo odpoveď z hľadiska dysmenorey a 122 (58 %) pacientok v skúšaní SPIRIT 1 a 109 (53 %) pacientok v skúšaní SPIRIT 2 malo odpoveď z hľadiska nemenštruačnej bolesti v oblasti panvy (obrázky 2A, 2B). Výsledky piatich analýz citlivosti pre oba koprímárne koncové ukazovatele boli v súlade s primárnou analýzou pre každý koncový ukazovateľ (príloha str. 14). Kombinovaná liečba relugolixom v porovnaní s placebom dosiahla všetky hodnotené kľúčové sekundárne koncové ukazovatele v skúšaní SPIRIT 1 a 6 zo 7 v skúšaní SPIRIT 2 (tabuľka 2).

V skupinách s kombinovanou liečbou relugolixom klesol priemer najmenších štvorcov NRS pre dysmenoreu od začiatku skúšania do 24. týždňa zo 7,3 na 1,8 v skúšaní SPIRIT 1 a zo 7,2 na 1,7 v skúšaní SPIRIT 2 (obe $p < 0,0001$ vs placebo), čo predstavuje 73 % zníženie od začiatku skúšania SPIRIT 1 a 75 % zníženie od začiatku skúšania SPIRIT 2. Priemer najmenších štvorcov pre dysmenoreu v skupinách s placebom bol v 24. týždni 5,0 v skúšaní SPIRIT 1 a 4,9 v skúšaní SPIRIT 2 (príloha str. 10). Priemerné skóre NRS pre nemenštruačnú bolesť v oblasti panvy sa tiež významne znížilo od začiatku skúšania do 24. týždňa u žien liečených kombinovanou liečbou relugolixom v porovnaní s placebom: z 5,8 na 2,9 (50 % zníženie; $p = 0,0002$) v skúšaní SPIRIT 1 a z 5,9 na 2,9 (49 % zníženie; $p = 0,0012$) v skúšaní SPIRIT 2 (príloha str. 11). Posúdenie času do odpovede naznačilo prínos z hľadiska dysmenorey už 8 týždňov po začatí liečby a v prípade nemenštruačnej bolesti v oblasti panvy 12 týždňov po začatí liečby (príloha str. 10 – 11). Ženy liečené kombinovanou liečbou relugolixom hlásili významné zlepšenie celkovej bolesti v oblasti panvy a pri dyspareunii v porovnaní s tými, ktoré dostávali placebo (tabuľka 3). Účinky bolesti na každodenné fungovanie, hodnotené doménou bolesti EHP30,

	SPIRIT 1			SPIRIT 2		
	Placebo (n = 212)	Kombinovaná liečba relugolixom (n = 212)	Oddialená kombinovaná liečba relugolixom (n = 211)	Placebo (n = 204)	Kombinovaná liečba relugolixom (n = 206)	Oddialená kombinovaná liečba relugolixom (n = 206)
Nežiaduce udalosti	140 (66 %)	151 (71 %)	163 (77 %)	153 (75 %)	166 (81 %)	168 (82 %)
Samovražedné myšlienky	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	2 (1 %)	2 (1 %)
Smrť	0	0	0	0	0	0
Nežiaduce udalosti 3. alebo vyššieho stupňa	12 (6 %)	10 (5 %)	9 (4 %)	7 (3 %)	14 (7 %)	12 (6 %)
Závažné nežiaduce udalosti	5 (2 %)	3 (1 %)	3 (1 %)	4 (2 %)	9 (4 %)	6 (3 %)
Nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu užívania skúšaného lieku	4 (2 %)	8 (4 %)	9 (4 %)	8 (4 %)	11 (5 %)	15 (7 %)
Nežiaduce udalosti hlásené u viac ako 5 % pacientok v ktorejkoľvek skupine						
Bolesť hlavy	46 (22 %)	57 (27 %)	67 (32 %)	64 (31 %)	81 (39 %)	79 (38 %)
Nazofaryngitída	12 (6 %)	13 (6 %)	10 (5 %)	17 (8 %)	29 (14 %)	14 (7 %)
Návaly tepla	21 (10 %)	22 (10 %)	71 (34 %)	7 (3 %)	28 (14 %)	72 (35 %)
Bolesť zubov	3 (1 %)	5 (2 %)	3 (1 %)	7 (3 %)	18 (9 %)	7 (3 %)
Bolesť chrbta	5 (2 %)	8 (4 %)	7 (3 %)	7 (3 %)	12 (6 %)	12 (6 %)
Nevolanosť	11 (5 %)	13 (6 %)	9 (4 %)	6 (3 %)	12 (6 %)	9 (4 %)
Artralgia	2 (1 %)	4 (2 %)	9 (4 %)	7 (3 %)	11 (5 %)	10 (5 %)
Znížená hustota kostí	4 (2 %)	5 (2 %)	8 (4 %)	5 (2 %)	11 (5 %)	13 (6 %)
Znížené libido	1 (< 1 %)	5 (2 %)	7 (3 %)	4 (2 %)	11 (5 %)	8 (4 %)
Infekcia močových ciest	6 (3 %)	4 (2 %)	9 (4 %)	5 (2 %)	11 (5 %)	10 (5 %)
Akné	13 (6 %)	2 (1 %)	1 (< 1 %)	11 (5 %)	7 (3 %)	7 (3 %)
Znížená hladina vitamínu D	15 (7 %)	4 (2 %)	8 (4 %)	3 (1 %)	1 (1 %)	0

Údaje sú n (%). Zvyšné nežiaduce udalosti sa vyskytli u menej ako desiatich pacientok v ktorejkoľvek skupine.

Tabuľka 3: Nežiaduce udalosti

sa významne zlepšili v skupine s kombinovanou liečbou relugolixom v porovnaní s placebom. Viac žien v skupinách s kombinovanou liečbou relugolixom bolo v 24. týždni bez opioidov ako v skupine s placebom. Podiel znamení nevyžadujúcich opioidné ani neopioidné analgetiká v 24. týždni bol tiež významne vyšší v skupine s kombinovanou liečbou relugolixom ako v skupine s placebom v skúšaní SPIRIT 1 (vopred špecifikovaný kľúčový sekundárny koncový ukazovateľ) aj v skúšaní SPIRIT 2 (post hoc analýza; tabuľka 2).

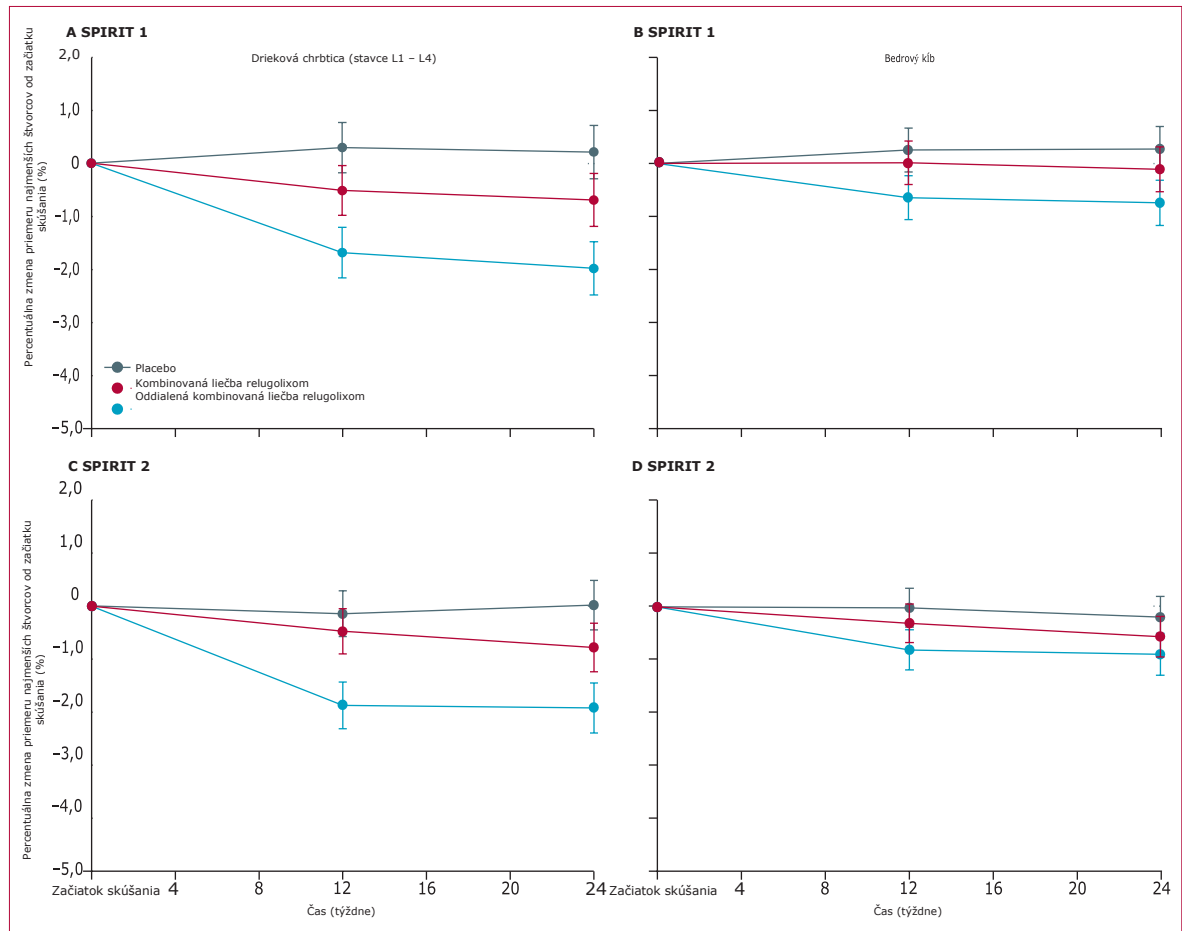
Celkový výskyt nežiaducich udalostí, závažných aj nezávažných, bol v liečebných skupinách podobný (tabuľka 3).

Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli bolesť hlavy a nazofaryngitída (tabuľka 3). Návaly tepla boli hlásené častejšie v skupine s oddialenou kombinovanou liečbou relugolixom ako v skupine s kombinovanou liečbou relugolixom alebo placebom a väčšinou sa vyskytli počas prvých 12 týždňov liečby (údaje nie sú uvedené). V oboch skúšaných bolo deväť hlásení o samovražedných myšlienkach vrátane nábehového obdobia, pričom to bolo u žien, ktoré samé nahlásili psychiatrickú anamnézu (placebo v nábehovom období [2], placebo [2], kombinovaná liečba relugolixom [2] a oddialená kombinovaná liečba relugolixom [3]), a všetky pacientky, ktoré mali samovražedné myšlienky, prerušili účasť v skúšaní.

Percentuálne zmeny priemeru najmenších štvorcov minerálnej hustoty kostí v driekovej chrbtici a bedrovom kĺbe od začiatku skúšania do 12. a 24. týždňa boli u pacientok liečených kombinovanou liečbou relugolixom v oboch skúšaných menšie ako 1 % (obrázok 3; príloha, str. 15 – 16).

kombinovanou liečbou relugolixom minerálna hustota kostí v driekovej chrbtici a bedrovom kĺbe v 12. týždni podstatne klesla pri monoterapii relugolixom, pričom sa stabilizovala prechodom na kombinovanú liečbu relugolixom.

V rámci životných funkcií vrátane krvného tlaku alebo laboratórnych parametrov vrátane testov funkcie pečene a hladiny lipidov sa nezaznamenali žiadne klinicky významné rozdiely (príloha str. 17 – 18). Väčšina žien liečených kombinovanou liečbou relugolixom alebo oddialenou kombinovanou liečbou relugolixom nehlásila žiadne krvácanie alebo zriedkavé krvácanie v porovnaní so skupinou s placebom, v ktorej väčšina žien hlásila normálne krvácanie alebo nepravidelné, alebo zriedkavé krvácanie (príloha str. 19). Spôsobilé pacientky, ktoré dokončili skúšanie SPIRIT 1 alebo 2, sa mohli zaradiť do 80-týždňového nezaslepeného predĺženia skúšania s cieľom získať ďalšie údaje o účinnosti a bezpečnosti. U pacientok, ktoré nepokračovali v dlhodobom predĺžení skúšania, sa menštruácia obnovila po ukončení kombinovanej liečby relugolixom alebo oddialenej kombinovanej liečby relugolixom, okrem pacientok so známym dôvodom absentujúcej menštruácie (napr. tehotenstvo, lieky alebo chirurgický zákrok). Medián času návratu menštruácie bol 31 dní v skupine s kombinovanou liečbou relugolixom (IQR 21 – 36) aj v skupine s oddialenou kombinovanou liečbou relugolixom (24 – 36). U 90 (94 %) z 96 pacientok zo skupiny s kombinovanou liečbou relugolixom, u ktorých sa sledoval stav menštruácie, a u 120 (91 %) zo 132 pacientok zo skupiny s oddialenou liečbou, u ktorých sa sledoval stav menštruácie, sa menštruácia obnovila do 2 mesiacov od ukončenia liečby.



Obrázok 3: Percentuálna zmena minerálnej hustoty kostí pre driekovú chrbticu v skúšaní SPIRIT 1 (A) a SPIRIT 2 (C) a bedrový kĺb v skúšaní SPIRIT 1 (B) a SPIRIT 2 (D) od začiatku skúšania do 24. týždňa
Chybové čiary označujú 95 % IS.

Počas obdobia skúšania sa zaznamenalo 14 tehotenstiev (placebo [osem], kombinovaná liečba relugolixom [štyri] a oddialená kombinovaná liečba relugolixom [dve]). Zo šiestich tehotenstiev v skupinách liečených relugolixom sa tri vyskytli počas prvého mesiaca liečby a dve pacientky, ktoré otehotneli, podľa záznamov v elektronickom denníku slabšie dodržiavali liečbu. V rámci tehotenstiev, pri ktorých je známy výsledok, sa nehlásili žiadne vrodené anomálie (príloha str. 20). Nehlásili sa žiadne prípady hyperplázie endometria ani rakoviny endometria.

Diskusia

V týchto dvoch randomizovaných placebo kontrolovaných skúšaní fázy 3 u žien s bolesťou spojenou s endometriózou významne vyšší podiel žien liečených kombinovanou liečbou relugolixom reagoval na liečbu v porovnaní s tými, ktorým bolo podávané placebo – zlepšenie dysmenorey a nemenštruačnej bolesti v oblasti panvy bolo väčšie alebo rovnaké ako vopred určené prahové hodnoty zmysluplnej zmeny bez zvýšenia užívania analgetík. Väčšina pacientok mala pri zaradení do skúšania stredne závažnú alebo závažnú dysmenoreu a nemenštruačnú bolesť v oblasti panvy. Východiskové skóre domény bolesti EHP30 bolo 50 alebo vyššie, čo odrážalo podstatný negatívny vplyv bolesti na každodenné aktivity.

Viac ako 90 % pacientok v oboch skúšaní užívalo na začiatku skúšania analgetiká vrátane opioidov – 185 (29 %) žien v skúšaní SPIRIT 1 a 288 (47 %) žien v skúšaní SPIRIT 2. Zistenia vysokej intenzity bolesti na začiatku skúšania, značných fyzických obmedzení a vysokého užívania analgetík sú dôkazom výrazného vplyvu ochorenia na tieto ženy.

Hoci boli skúšania navrhnuté s placebom ako komparátorom, zvažili sme aktívnu kontrolu s akceptovanou liečbou endometriózy. Keďže však skúšania prebiehali vo viacerých krajinách, potenciálny aktívny komparátor by musel byť schválený na liečbu endometriózy vo všetkých krajinách, ktoré sa zúčastnili na skúšaní. Kombinovaná hormonálna antikoncepcia, aj keď sa bežne používa, nie je schválená na liečbu endometriózy a jej použitie v tejto indikácii nie je podporené kvalitnými, primeranými a dobre kontrolovanými skúšaniami.²⁴ So známou stratou minerálnej hustoty kostí, ku ktorej dochádza pri niektorých spôsoboch liečby endometriózy (napr. leuprolid),²⁵ sa takéto kontroly neuprednostňovali pre 24-týždňové kľúčové skúšania, keďže cieľom programu bolo vyvinúť liek na dlhodobú liečbu a užívanie leuprolidu v tomto prostredí je obmedzené na 6 mesiacov alebo 1 rok s hormonálnou (estrogénovou a progesterínovou) doplnkovou liečbou.^{26 – 28}

Použitie placeba umožnilo jasnejšiu charakteristiku profilu bezpečnosti a účinnosti relugolixu, novej chemickej entity, čo by nebolo s aktívnym komparátorom možné.

Dávky estradiolu a noretisterónacetátu sme do kombinácie s relugolixom vybrali na základe štúdií na zistenie dávok pre komerčne dostupné kombinované lieky obsahujúce estradiol a noretisterónacetát.²⁹ Výsledky z týchto štúdií ukázali, že liečba 1 mg dávkou samotného estradiolu u pacientok s dostupnými biopsiami bola spojená s poruchou proliferatívnej fázy endometria u 21 (9 %) z 247 pacientok a s hyperpláziou endometria u 36 (15 %) z 247 pacientok.³⁰ Kombinácia 1 mg estradiolu a 0,5 mg noretisterónacetátu zabránila takýmto nálezom a bola spojená s najnižším výskytom neplánovaného krvácania.³¹ Okrem toho primeranosť kombinácie estradiolu 1 mg a noretisterónacetátu 0,5 mg s relugolixom podporila 6-týždňová štúdia, ktorá preukázala prevenciu vazomotorických symptómov a zvýšenie markerov kostného obratu v porovnaní s monoterapiou relugolixom a systémovými koncentraciami estradiolu v terapeuticky účinnom rozsahu.³²

Zlepšenie dysmenorey a nemenštruačnej bolesti v oblasti panvy pri kombinovanej liečbe relugolixom sa pozorovalo už po 4 týždňoch, s maximálnym účinkom po 8. týždni pre dysmenoreu a po 12. týždni pre nemenštruačnú bolesť v oblasti panvy, pričom tento účinok sa udržal v 24. týždni. Vyšší percentuálny podiel žien so znížením dysmenorey (73 – 74 %) v porovnaní s nemenštruačnou bolesťou v oblasti panvy (49 – 50 %) pravdepodobne odráža mechanizmus účinku relugolixu, ktorý inhibuje gonádové steroidy, ktoré vyvolávajú menštruáciu. V časovom období 90 dní do konca liečby takmer tri štvrtiny pacientok, ktoré dostávali kombinovanú liečbu relugolixom alebo oddialenú kombinovanú liečbu relugolixom, nemali žiadne krvácanie alebo krvácanie bolo zriedkavé, čo je interne konzistentné s mierou pacientok s odpoveďou z hľadiska dysmenorey. Na rozdiel od toho mechanizmy, ktoré sú základom nemenštruačnej bolesti v oblasti panvy, nie sú tak dobre známe a sú pravdepodobne multifaktoriálne vrátane fibrózy, adhézií, chronického zápalu a centrálnej senzibilizácie, ktoré môžu byť menej citlivé na potlačenie estradiolu ako dysmenorea. Analgetiká a dlhšie trvanie pokojovej endometriózy prostredníctvom antagonizmu receptora GnRH môžu spoločne riešiť túto komplexnú prezentáciu bolesti.

Prínosy kombinovanej liečby relugolixom sa pozorovali aj z hľadiska kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľov. Zlepšenia v skóre domény bolesti EHP30 naznačili, že fungovanie pacientok sa v dôsledku zmiernenia bolesti zlepšilo. Okrem toho došlo k zníženiu dyspareunie, bežného fyzicky a psychicky stresujúceho symptómu spojeného s endometriózou,³³ a zníženého užívania analgetík a opioidov.

Výskyt závažných a nežádúcich nežiaducich udalostí bol vo všeobecnosti medzi skupinami s kombinovanou liečbou relugolixom a placebom podobný.

Mechanizmus nazofaryngitídy nie je známy, hoci ide o bežne hlásený nežiaduci účinok v klinických skúšaní týkajúcich sa rôznych terapeutických oblastí vrátane skúšaní iného antagonistu GnRH receptora, elagolixu, na liečbu myómov.³⁴ Hoci účastníčky museli počas účasti v skúšaní používať nehormonálnu antikoncepciu, v skupinách s aktívnou liečbou bolo hlásených šesť tehotenstiev. Polovica sa vyskytla v prvom mesiaci liečby. U žien s endometriózou je miera depresie a samovrážd vyššia než u žien v bežnej populácii.^{6, 35} V skúšaní SPIRIT 1 a 2 boli samovražedné myšlienky hlásené s podobnou frekvenciou vo všetkých liečebných skupinách a vyskytli sa u pacientok s predchádzajúcim psychiatrickým ochorením v anamnéze. Zaznamenaná zmena minerálnej hustoty kostí v porovnaní so začiatkom skúšania (< 1 %) sa nepovažuje za klinicky významnú. Strata hustoty kostí bola významne väčšia a návaly tepla častejšie u žien liečených oddialenou kombinovanou liečbou relugolixom než u žien liečených kombinovanou liečbou relugolixom, čo naznačuje, že dávka estradiolu v kombinovanej liečbe relugolixom môže byť dostatočná na udržanie koncentrácií estradiolu v terapeuticky účinnom rozsahu.

Súčasnú hormonálnu liečbu sa zameriavajú na potlačenie produkcie endogénneho estrogénu s pridruženou inhibíciou proliferácie endometriálneho tkaniva a zápalu, čo si vyžaduje kompromis medzi prínosom a rizikom terapeuticky vyvolaného hypoestrogénneho stavu.^{1, 2} Antagonizmus receptora GnRH je účinná a schválená stratégia na zvládnutie bolesti spojenej s endometriózou.^{36, 37} V replikovaných skúšaní monoterapie s vysokými dávkami (200 mg dvakrát denne) iného antagonistu receptora GnRH, elagolixu, bola miera odpovede z hľadiska dysmenorey po 6 mesiacoch 75 % v skúšaní Elaris EMI a 77 % v skúšaní Elaris EMII a miera odpovede z hľadiska nemenštruačnej bolesti v oblasti panvy bola v oboch skúšaní 62 %. Nižšia dávka 150 mg denne bola menej účinná, pričom miera pacientok s odpoveďou z hľadiska dysmenorey bola 42 % v skúšaní 1 a 46 % v skúšaní 2 a z hľadiska nemenštruačnej bolesti v oblasti panvy 46 % v skúšaní 1 a 52 % v skúšaní 2. Miera z hľadiska dysmenorey v skupine s placebom bola 23 % v skúšaní Elaris EMI a 25 % v skúšaní Elaris EMII a z hľadiska nemenštruačnej bolesti v oblasti panvy 35 % v skúšaní Elaris EMI a 41 % v skúšaní Elaris EMII.³⁶ Nižšia dávka takisto neznížila dyspareuniu.⁸ Hoci režim s vyššou dávkou elagolixu preukázal väčší prínos ako placebo, bol spojený s hypoestrogénnymi účinkami v podobe návalov tepla a úbytku minerálnej hustoty kostí, čo obmedzuje schválené trvanie liečby na 6 mesiacov. Leuprolidacetát (vrátane formulácií na 1 mesiac a 3 mesiace, v skúšaní v Japonsku označovaný aj ako leuprorelín), agonista GnRH, je schválený ako monoterapia na liečbu endometriózy vrátane úľavy od bolesti a redukcie endometriotických lézií a v kombinácii s noretisterónacetátom na počiatočnú liečbu bolestivých symptómov endometriózy a na zvládnutie recidív symptómov.²⁵

Celkové trvanie liečby leuprolidom a doplnkovej liečby nemá presiahnuť 12 mesiacov z dôvodu obáv zo straty minerálnej hustoty kostí.^{26–28}

Kombinácia relugolixu, estradiolu a noretisterónacetátu môže poskytnúť terapeutické výhody antagonizmu receptora GnRH na potlačenie koncentrácií endogénneho estradiolu a zlepšenie symptómov endometriózy pri minimalizácii rizika straty kostnej hmoty súvisiacej s hypoestrogénom a vazomotorických symptómov, čo potenciálne umožňuje dlhodobé užívanie. Tieto údaje spolu so skúšaniami hodnotiacimi rovnakú dávku kombinovanej liečby relugolixom u žien s myómami³⁸ pomáhajú podporiť hypotézu estrogénového prahu, ktorá predpokladá, že terapeuticky účinný rozsah estradiolu by riešil prejavy a symptómy endometriózy alebo myómov a zároveň minimalizovalo hypoestrogénne nežiaduce účinky.^{39, 40} Kombinovaná liečba relugolixom vo forme jednorazového denného perorálneho dávkovacieho režimu môže z dlhodobého hľadiska ponúknuť zjednodušený prístup k liečbe týchto dvoch ochorení vyvolaných estrogénom.

Skúšania SPIRIT mali svoje obmedzenia. Hoci populácia skúšania zahŕňala ženy so stredne závažnou až závažnou bolesťou spojenou s endometriózou, mnohé ženy, ktoré absolvovali skrining, nespĺňali minimálnu prahovú hodnotu bolesti v oblasti panvy, aby sa mohli zúčastniť. Väčšina zaradených pacientok boli belošky, čo potenciálne odrážalo nedostatočné rozpoznanie alebo nedostatočné diagnostikovanie endometriózy alebo suboptimálne zapojenie žien inej rasovej alebo etnickej príslušnosti do klinických skúšaní. Liečba trvala 6 mesiacov a tieto skúšania nemôžu riešiť účinnosť a bezpečnosť po tomto období. Použitie placebom kontrolovaného dizajnu skúšania neumožnilo porovnanie s hlavnými spôsobmi liečby vrátane hormonálnych liečob alebo chirurgických zákrokov. Aj keď nie je možné určiť, či je liečba lepšia ako tieto modality, možno dospieť k záveru, že kombinovaná liečba relugolixom bola účinnejšia ako žiadna liečba alebo placebo, bola spojená so znížením užívania analgetík (vrátane opioidov) a účinne zlepšila fungovanie a iné ukazovatele kvality života. Dlhodobejšie výsledky účinnosti a bezpečnosti budú predmetom budúcich správ na základe výsledkov 80-týždňového nezaslepeného predĺženia skúšania u spôsobilých pacientok, ktoré dokončili skúšania SPIRIT. Došlo k uzamknutiu databázy počas trvania liečby a v čase zverejnenia prebieha sledovanie bezpečnosti po liečbe, konkrétne v súvislosti s minerálnou hustotou kostí a obnovením menštruácie. A na záver, účinky kombinovanej liečby relugolixom na funkciu vaječníkov sú pre ženy v reprodukčnom veku dôležitou témou. U žien, ktoré dokončili skúšania SPIRIT 1 a 2, ale nevstúpili do predĺženia skúšania, existovali dôkazy o včasnom návrate menštruácie po ukončení liečby, pričom účinok kombinovanej liečby relugolixom na aktivitu vaječníkov bude predmetom samostatného článku.

Prispievatelia

LCG, SAS, CMB, MSA, BAL a NPJ boli členmi riadiaceho výboru skúšania SPIRIT, ktorý spolupracoval so zadávateľom pri vývoji a dohlade nad týmito dvoma klinickými skúšaniami. EB, KD, KW a NPJ boli skúšajúci. Čo sa týka článku, zadávateľ zorganizoval organizačné stretnutie s LCG, aby sa prediskutovali údaje a osnova pre článok.

Riadiaci výbor a zadávateľ spoločne preskúmali údaje pre obe skúšania. Všetci autori mali prístup k údajom a spracovaným údajom overeným LCG. RBW napísal prvý návrh článku, ktorý sa distribuoval spoluautorom na posúdenie a úpravu. Autori článok podstatne prepracovali, pričom všetci autori kriticky revidovali rôzne koncepty článku s dôležitým intelektuálnym obsahom. RBW a YL spolupracovali s lekársym spisovateľom na zhromaždení úprav, adresovaní komentárov a rozoslání následných návrhov spoluautorom na kontrolu, úpravu a finalizáciu.

Všetci spoluautori podstatným spôsobom prispeli ku koncepcii alebo dizajnu článku, prípadne k získaniu, analýze alebo interpretácii údajov pre článok. Všetci spoluautori tiež schválili konečnú verziu článku, súhlasili s predložením článku a súhlasili s tým, že budú zodpovedať za všetky aspekty článku pri zabezpečení toho, že otázky týkajúce sa presnosti alebo integrity ktorejkoľvek časti článku sa náležite preskúmajú a vyriešia.

Vyhlasenie o záujmoch

LCG priznáva osobné odmeny od spoločnosti Myovant Sciences. SAS priznáva osobné odmeny od spoločnosti Myovant Sciences, Bayer, Abbvie a UpToDate. CMB priznáva odmeny od spoločnosti Myovant Sciences a ObsEva, granty od spoločnosti Bayer Healthcare a úlohu predsedu skupiny ESHRE Endometriosis Guideline Group. BAL priznáva osobné odmeny od spoločnosti Myovant Sciences. NPJ priznáva osobné odmeny od spoločnosti Myovant Sciences počas vykonávania skúšania a osobné odmeny od spoločnosti Guerbet, Abbott a Roche Diagnostics. JCAF, YL a RBW sú zamestnanci a akcionári spoločnosti Myovant Sciences. QAW je bývalý zamestnanec spoločnosti Myovant Sciences. VM je konzultant spoločnosti Myovant Sciences. Všetci ostatní autori nedeklarujú žiadne konkurenčné záujmy. Autori nedostali kompenzáciu za písanie článku, recenziu ani revíziu.

Zdieľanie údajov

V čase predloženia tohto článku nebola vypracovaná žiadna dohoda o zdieľaní údajov.

Podakovanie

Ďakujeme Slavovi Rakovi za jeho príspevky k náboru do skúšania a kritickému preskúmaniu článku a So Jung Immovej za jej príspevky k príprave a analýze údajov. Radi by sme tiež poďakovali Johnovi Davidovi Coxovi a spoločnosti Mayville Medical Communications za redakčnú pomoc, ktorú financovala spoločnosť Myovant Sciences v spolupráci so spoločnosťou Pfizer a v súlade s etickými usmerneniami Správnej publikačnej praxe 3. Čiastočné údaje z týchto skúšaní boli prezentované na 76. virtuálnom vedeckom stretnutí Americkej spoločnosti pre reprodukčnú medicínu, ktoré sa konalo 17. – 21. októbra 2020, pričom prezentácia získala cenu Endometriosis SIG Prize Paper (Best in Clinical/Population Science). Skúšanie financovala spoločnosť Myovant Sciences.

Referencie

- Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med* 2020; 382: 1244–56.
- Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29: 400–12.
- Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod* 2017; 32: 315–24.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril* 2014; 101: 927–35.
- Johnson NP, Hummelshoj L, Abrao MS, et al. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013; 28: 1552–68.
- Lamvu G, Soliman AM, Manthena SR, Gordon K, Knight J, Taylor HS. Patterns of prescription opioid use in women with endometriosis: evaluating prolonged use, daily dose, and concomitant use with benzodiazepines. *Obstet Gynecol* 2019; 133: 1120–30.
- Soliman AM, Surrey E, Bonafede M, Nelson JK, Castelli-Haley J. Real-world evaluation of direct and indirect economic burden among endometriosis patients in the United States. *Adv Ther* 2018; 35: 408–23.
- Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, et al. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist. *N Engl J Med* 2017; 377: 28–40.

- 9 AbbVie. Orilissa (elagolix tablets) prescribing information. 2019. https://www.rxabbvie.com/pdf/orilissa_pi.pdf (accessed July 8, 2020).
- 10 Miwa K, Hitaka T, Imada T, et al. Discovery of 1-{4-[1-(2,6-difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]phenyl}-3-methoxyurea (TAK-385) as a potent, orally active, non-peptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor. *J Med Chem* 2011; 54: 4998–5012.
- 11 Nakata D, Masaki T, Tanaka A, et al. Suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis by TAK-385 (relugolix), a novel, investigational, orally active, small molecule gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist: studies in human GnRH receptor knock-in mice. *Eur J Pharmacol* 2014; 723: 167–74.
- 12 Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor antagonist, in women with endometriosis-associated pain: phase 2 safety and efficacy 24-week results. *BMC Womens Health* 2021; 21: 250.
- 13 Cramer DW, Barbieri RL, Fraer AR, Harlow BL. Determinants of early follicular phase gonadotrophin and estradiol concentrations in women of late reproductive age. *Hum Reprod* 2002; 17: 221–27.
- 14 Stricker R, Eberhart R, Chevallier MC, Quinn FA, Bischof P, Stricker R. Establishment of detailed reference values for luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, estradiol, and progesterone during different phases of the menstrual cycle on the Abbott ARCHITECT analyzer. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 883–87.
- 15 Myovant Sciences. Myfembree (relugolix, estradiol, and norethindrone acetate) tablets prescribing information. 2021. https://www.myovant.com/wp-content/uploads/2021/05/Approved-MYF-EMBREE-PI-and-PPI_26May2021.pdf (accessed Aug 22, 2021).
- 16 EU. Ryeqo (relugolix 40 mg, estradiol 1.0 mg, and norethisterone acetate 0.5 mg) – summary of products characteristics. July 20, 2021. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152087/anx_152087_en.pdf (accessed Aug 22, 2021).
- 17 US Food and Drug Administration. Demonstrating substantial evidence of effectiveness for human drug and biological products, US department of health and human services, food and drug administration. 2019. <https://www.fda.gov/media/133660/download> (accessed Feb 21, 2022).
- 18 Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2005; 113: 9–19.
- 19 Ameade EPK, Mohammed BS. Menstrual pain assessment: comparing verbal rating scale (VRS) with numerical rating scales (NRS) as pain measurement tools. *Int J Womens Health Wellness* 2016; 2: 017.
- 20 Larroy C. Comparing visual-analog and numeric scales for assessing menstrual pain. *Behav Med* 2002; 27: 179–81.
- 21 Jones G, Kennedy S, Barnard A, Wong J, Jenkinson C. Development of an endometriosis quality-of-life instrument: the Endometriosis Health Profile-30. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 258–64.
- 22 Coon CD, Cook KF. Moving from significance to real-world meaning: methods for interpreting change in clinical outcome assessment scores. *Qual Life Res* 2018; 27: 33–40.
- 23 US Food and Drug Administration. Patient-focused drug development guidance: methods to identify what is important to patients and select, develop or modify fit-for-purpose clinical outcome assessments. 2018. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/patient-focused-drug-development-guidance-methods-identify-what-important-patients-and-select> (accessed Aug 23, 2021).
- 24 Jensen JT, Schlaff W, Gordon K. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2018; 110: 137–52.e1.
- 25 AbbVie. LUPRON DEPOT. (leuprolide acetate for depot suspension) prescribing information. <https://www.lupron.com/prescribing-information.aspx> (accessed Feb 21, 2022).
- 26 Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. Lupron Add-Back Study Group. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 16–24.
- 27 Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 709–19.
- 28 DiVasta AD, Feldman HA, Sadler Gallagher J, et al. Hormonal add-back therapy for females treated with gonadotropin-releasing hormone agonist for endometriosis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 617–27.
- 29 Novo NordiskActivella (estradiol/norethindrone acetate) tablets prescribing information. <https://www.novo-pi.com/activella.pdf> (accessed Feb 21, 2022).
- 30 Kurman RJ, Félix JC, Archer DF, Nanavati N, Arce J, Moyer DL. Norethindrone acetate and estradiol-induced endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 373–79.
- 31 Archer DF, Dorin MH, Heine W, Nanavati N, Arce J-C. Uterine bleeding in postmenopausal women on continuous therapy with estradiol and norethindrone acetate. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 323–29.
- 32 Lukes A, Johnson B, Jones L, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of relugolix, a potent oral once-daily gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor antagonist, as monotherapy and in combination with estradiol/norethindrone acetate add-back therapy. *Hum Reprod* 2017; 32: 1267–68. (abstr).
- 33 Vercellini P, Meana M, Hummelshoj L, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. Priorities for endometriosis research: a proposed focus on deep dyspareunia. *Reprod Sci* 2011; 18: 114–18.
- 34 Schlaff WD, Ackerman RT, Al-Hendy A, et al. Elagolix for heavy menstrual bleeding in women with uterine fibroids. *N Engl J Med* 2020; 382: 328–40.
- 35 Gambadauro P, Carli V, Hadlaczy G. Depressive symptoms among women with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220: 230–41.
- 36 Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril* 2017; 108: 125–36.
- 37 Singh SS, Gude K, Perdeaux E, Gattrell WT, Becker CM. Surgical outcomes in patients with endometriosis: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2020; 42: 881–888.e11.
- 38 Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN 3rd, et al. Treatment of uterine fibroid symptoms with relugolix combination therapy. *N Engl J Med* 2021; 384: 630–42.
- 39 Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 740–45.
- 40 Friedman AJ, Lobel SM, Rein MS, Barbieri RL. Efficacy and safety considerations in women with uterine leiomyomas treated with gonadotropin-releasing hormone agonists: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1114–19.