

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-271/V1/29042024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de linzagolix colina (Yselty®) en el tratamiento de los síntomas moderados o graves de los miomas uterinos en mujeres en edad fértil

Fecha de publicación: 29 de abril de 2024

Índice

Introducción	1
Linzagolix colina (Yselty®)	3
Farmacología	4
Eficacia	4
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	7
Seguridad.....	7
Eventos Adversos de especial interés.....	8
Discusión	9
Conclusión	13
Grupo de expertos	15
Anexo.....	16
Referencias.....	28

Introducción

Los miomas uterinos (también llamados miomas uterinos o leiomiomas) son tumores benignos y hormonosensibles de la musculatura lisa del útero. Los estrógenos son responsables del crecimiento de los miomas, aunque este crecimiento se regula por otros mediadores como progesterona y factores de crecimiento locales. Es el tumor más común en el tracto reproductivo femenino en las mujeres premenopáusicas. Aunque la mayoría de las mujeres con miomas son asintomáticas, estos miomas son unos de los mayores responsables de la morbilidad ginecológica y pueden tener un importante impacto en la salud de la mujer y en su calidad de vida. También pueden disminuir la fertilidad. Los síntomas más comunes son sangrado uterino anómalo, dismenorrea, anemia, incremento de frecuencia urinaria y dolor abdominal.

Es difícil calcular la incidencia de los miomas uterinos debido a que hasta el 70% de los miomas son asintomáticos y pueden diagnosticarse incidentalmente durante revisiones ginecológicas rutinarias o procedimientos radiológicos para otras indicaciones¹. Sin embargo, se estima que casi el 70-80% de las mujeres desarrollarán miomas uterinos en algún momento de su vida². Además, una revisión en EEUU estimó que un 25% de las mujeres en edad reproductiva con miomas uterinos presentan síntomas y de ellas otro 25% necesitarán tratamiento debido a la gravedad de los mismos³. Para muchas mujeres con miomas uterinos, los síntomas comienzan entre los 20 y los 30 años y empeoran a lo largo del tiempo a medida que los miomas crecen en número y tamaño. Existen notables diferencias raciales en la prevalencia



y presentación de los miomas¹, siendo más comunes, de mayor tamaño, presentándose en edad más temprana y en mayor número, en mujeres de ascendencia africana en comparación con mujeres blancas o asiáticas⁴. Se calcula que un 40% de mujeres caucásicas y un 60% de mujeres de raza negra tienen miomas a los 35 años. Al alcanzar los 50 años de edad, casi el 70% de las mujeres de raza blanca y más del 80% de las mujeres de raza negra habrán desarrollado por lo menos un mioma uterino⁵. Otros factores de riesgo a parte de la raza incluyen obesidad, nuliparidad, hipertensión, menopausia tardía, menarquia temprana, antecedentes familiares de miomas y edad avanzada¹.

Los miomas sintomáticos con dolor o hemorragia no cancerígenos, que se confirmen como causantes del dolor o hemorragia deben tratarse sintomáticamente en primer lugar, a excepción de los miomas submucosos sintomáticos, que deben tratarse quirúrgicamente por vía histeroscópica, en primera instancia. Los tratamientos disponibles incluyen terapias farmacológicas, tratamientos no quirúrgicos mínimamente invasivos (ablación por radiofrecuencia por ultrasonido focalizado guiado por resonancia magnética o embolización de la arteria uterina) y procedimientos quirúrgicos. Varias guías internacionales sobre el tratamiento de miomas uterinos recomiendan un enfoque en dependencia de la clínica y de las posibilidades terapéuticas al tratar los miomas uterinos, siempre que sea posible comenzando con tratamientos farmacológicos y mínimamente invasivos antes de pasar a la cirugía^{4,6}. Dentro de la cirugía, las opciones de tratamiento incluyen cirugía conservadora (miomectomía) y radical (histerectomía). La elección del tratamiento más adecuado para cada paciente dependerá de la edad de la paciente, la gravedad de los síntomas, las características de los miomas (número, localización y volumen) y otros factores como el deseo gestacional y tiempo hasta la menopausia⁷. Desafortunadamente la recurrencia de los síntomas es común tras procedimientos de cirugía conservadora y al menos un 25% de mujeres que se someten a una miomectomía necesitan tratamiento adicional⁸. Este hecho sumado a la falta de alternativas que sean eficaces a largo plazo hace que muchas mujeres acaben sometiéndose a una histerectomía, que sigue siendo el tipo de intervención quirúrgica más frecuentemente relacionada con miomas uterinos o a una miomectomía⁵. Los tratamientos quirúrgicos pueden ser opciones terapéuticas de elección para muchas mujeres premenopáusicas que no desean tener hijos en el futuro o que los prefieren frente a tratamientos hormonales. No obstante, durante los últimos años se han desarrollado varias terapias hormonales para ofrecer nuevas opciones terapéuticas a aquellas pacientes que bien han pospuesto el tratamiento quirúrgico, no son candidatas o prefieren un tratamiento farmacológico⁷.

Los tratamientos farmacológicos buscan mejorar la sintomatología asociada a los miomas, incluyen analgésicos para el dolor y otros cuyo objetivo es reducir el tamaño de los miomas para disminuir los síntomas. Los estrógenos y la progesterona controlan la proliferación y el mantenimiento de los miomas uterinos. La mayoría de los tratamientos farmacológicos actúan interfiriendo en su producción o función

Los principales tratamientos farmacológicos se pueden dividir en:

1. Tratamientos sintomáticos para el sangrado uterino anormal provocado por miomas:

- Anticonceptivos hormonales: esta terapia no controla el crecimiento del mioma uterino e incluso a veces puede condicionar su crecimiento, pero, ayudan a controlar el sangrado uterino anormal y los períodos dolorosos.
- Dispositivo intrauterino (DIU) liberador de progestágenos: reduce el sangrado uterino anormal y doloroso, pero no trata los miomas en sí. No es recomendable para mujeres con miomas muy grandes que pueden distorsionar la cavidad uterina.
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) para reducir el dolor asociado a miomas uterinos.

2. Tratamientos cuyo objetivo es actuar sobre los miomas (reduciendo su tamaño) y además así, disminuir los síntomas asociados.:

- Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH): son péptidos sintéticos (leuprorelina, goserelina, triptorelina), estructuralmente similares a la hormona GnRH, tienen una acción directa sobre la hipófisis y actúan inhibiendo la secreción de gonadotropinas, la síntesis de esteroides endógenos y limitando el crecimiento de los

miomas uterinos debido a la supresión de la secreción de gonadotropinas tras estimulación repetida de los receptores de la GnRH por un mecanismo de feedback negativo). Estos fármacos inducen un estado de hipostrogenismo, por lo que no son bien tolerados debido a sus efectos adversos (sofocos, sequedad vaginal, disminución de la libido y reducción de la densidad mineral ósea), lo que obliga a que su empleo no exceda los 6 meses de tratamiento⁷. Estos GnRHa están indicados en el tratamiento de miomas uterinos, pudiendo usarse como medida preoperatoria o coadyuvante a la cirugía o como tratamiento sintomático alternativo definitivo en las mujeres perimenopáusicas que no desean la cirugía. Generalmente, estos medicamentos se usan por poco tiempo para reducir el tamaño de los miomas antes de una cirugía o para tratar la anemia. Se recomienda asociarlos a terapia complementaria hormonal con estrógenos y progestágenos, para contrarrestar los síntomas asociados al estado de hipostrogenismo.

- Antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa): relugolix en combinación con estradiol y acetato de noretisterona (Ryeqo®) y linzagolix colina (Yselty®) con o sin THC. Ambos fármacos se unen a los receptores de la GnRH en la hipófisis anterior y los inhibe, produciendo un estado de hipostrogenismo. Ambos están indicados en el tratamiento de los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad fértil. Se recomienda asociarlos a terapia complementaria hormonal con estrógenos y progestágenos.
- Agentes antihormonales o moduladores hormonales (como los moduladores selectivos de receptores de progesterona). Estos medicamentos, que incluyen el acetato de ulipristal, la mifepristona y el letrozol, pueden retrasar o detener el crecimiento de miomas, reducir el sangrado y mejorar los síntomas. Mientras que el acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento intermitente de los síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas que no han alcanzado la menopausia, (cuando la embolización de miomas uterinos y/o las opciones de tratamiento quirúrgico no son adecuadas o han fracasado); la mifepristona y el letrozol son fármacos que se usan fuera de indicación de forma excepcional.

En la tabla A1 del Anexo se exponen las características diferenciales de las terapias más relevantes y comparadores de linzagolix colina en el tratamiento de los síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos

Linzagolix colina (Yselty®)

Linzagolix colina es un antagonista selectivo, no peptídico, del receptor de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que inhibe la señalización endógena de la GnRH al unirse de forma competitiva a los receptores de la GnRH en la hipófisis. La administración de linzagolix provoca una supresión dependiente de la dosis de la hormona luteinizante (lutropina) y la hormona folículo-estimulante (folitropina), lo que lleva a una disminución de las concentraciones sanguíneas de estradiol y progesterona. Dado que los miomas uterinos son esencialmente estrógeno-dependientes y linzagolix disminuye los niveles de estrógenos, la privación de estrógenos puede actuar tanto inhibiendo el crecimiento del mioma como disminuyendo los síntomas asociados.

Linzagolix está indicado para el tratamiento de los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad fértil. El tratamiento con linzagolix colina lo debe iniciar y supervisar un especialista en Obstetricia y Ginecología.

Siempre se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento⁹.

Es preferible empezar el tratamiento con linzagolix colina durante la primera semana del ciclo menstrual y se debe tomar una vez al día de forma continua. La FT de linzagolix colina recoge tres posibles regímenes de dosificación⁹:

- 100 mg o 200mg una vez al día, (si es necesario una dosis mayor) con tratamiento hormonal complementario (THC), consistente en 1 mg de estradiol y 0,5 mg de acetato de noretisterona, una vez al día (ambas dosis).

- 100 mg una vez al día en mujeres en las que no se recomienda THC o que prefieren evitar el tratamiento hormonal.
- 200 mg una vez al día para uso a corto plazo (< 6 meses) en situaciones clínicas en la que se desee reducir el volumen uterino y de los miomas. Debido al riesgo de disminución de la densidad mineral ósea (DMO) con el uso prolongado, la dosis de 200 mg sin THC concomitante no se debe prescribir durante más de 6 meses.

Antes de iniciar el tratamiento con linzagolix se debe suspender cualquier anticonceptivo hormonal. Asimismo, se debe descartar el embarazo antes de administrar o restablecer el tratamiento con linzagolix. Dado que no se ha demostrado que linzagolix, con o sin THC concomitante, tenga efectos anticonceptivos, las mujeres en edad fértil con riesgo de embarazo deben utilizar un método anticonceptivo no hormonal eficaz durante el tratamiento con linzagolix⁹.

Farmacología

Linzagolix es un antagonista selectivo, no peptídico, del receptor de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que inhibe la señalización endógena de la GnRH al unirse de forma competitiva a los receptores de la GnRH en la hipófisis, modulando así el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

La administración de linzagolix provoca una supresión dependiente de la dosis de la hormona LH y la FSH lo que lleva a una disminución de las concentraciones sanguíneas de estradiol y progesterona. La disminución de estas concentraciones induce una situación hormonal similar a la postmenopáusica con efectos adversos en la densidad mineral ósea y elevada frecuencia de sofocos. Por ello, en tratamientos con dosis de 200mg superiores a seis meses será necesario el tratamiento complementario con terapia hormonal (THC). Sin embargo, la suplementación con THC no se limita a esta dosis y podría estar indicada con la dosis de 100mg de linzagolix, si se considera clínicamente relevante. La combinación con estradiol y noretisterona persigue el objetivo de mantener concentraciones de estrógenos y progesterona en rango terapéutico para minimizar la afectación ósea y los síntomas vasomotores.

No es necesario ajustar la dosis en mujeres con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh) pero, se debe evitar el uso de linzagolix en mujeres con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Asimismo, se recomienda en la ficha técnica de linzagolix que los médicos vigilen las reacciones adversas en mujeres con insuficiencia renal leve (TFGe = 60-89 ml/min) aunque no es necesario ajustar la dosis. Se debe evitar el uso de linzagolix en mujeres con insuficiencia renal moderada (TFGe = 30-59 ml/min), insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min) o insuficiencia renal terminal⁹.

Eficacia

La eficacia de linzagolix se evaluó en dos estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciegos y controlados con placebo, PRIMROSE 1 y PRIMROSE 2, en los que participaron 511 y 501 mujeres, respectivamente. El estudio PRIMROSE 1 se llevó a cabo en Estados Unidos y el estudio PRIMROSE 2 principalmente en Europa. Ambos estudios tenían un diseño esencialmente duplicado, con 52 semanas de tratamiento y 24 semanas de seguimiento después del tratamiento. Los criterios de inclusión en estos dos ensayos fueron muy similares. En ambos casos, las pacientes candidatas debían tener hemorragia menstrual intensa (HMI: > 80 ml de pérdida de sangre menstrual [PSM]/ciclo) y un útero miomatoso con al menos un mioma \geq 2 cm confirmado por ecografía y ningún mioma > 12 cm. La PSM se midió utilizando el método de la hematina alcalina. Sólo se permitió participar en estos ensayos a mujeres en edad fértil que hubieran aceptado usar un método anticonceptivo no hormonal durante toda la duración de los estudios o a aquellas mujeres cuyas parejas sexuales se hubieran sometido a una vasectomía hace más de seis meses y contaran con una azoospermia confirmada.

Los pacientes con las siguientes características fueron excluidos de los ensayos PRIMROSE 1 y PRIMROSE 2:

- Historia de tratamiento fallido de miomas con agonistas y antagonistas de GnRH.
- Historia de tratamiento concomitante con glucocorticoides para tratamientos crónicos como artritis reumatoide o LES.
- Historia de riesgo elevado de osteoporosis o diagnóstico confirmado de osteoporosis u otra condición ósea metabólica.
- Niveles de ALT, AST, GGT o bilirrubina total ≥ 2 veces los límites normales (en el momento del primer cribado).
- Historia de cirugía en el útero que pudiera interferir con los resultados de los estudios (histerectomía/ovariectomía total, miomectomía, ablación endometrial etc.) en los últimos seis meses.

Los estudios pivotaes tenían cinco brazos:

- Brazo 1: Placebo (placebo linzagolix + placebo estradiol/noretisterona (E2/NETA))
- Brazo 2: Linzagolix 100 mg (linzagolix 100 mg + placebo E2/NETA)
- Brazo 3: Linzagolix 100 mg + terapia "add back" (THC) (linzagolix 100 mg + E2 1 mg/NETA 0,5 mg)
- Brazo 4: Linzagolix 200 mg (linzagolix 200 mg + placebo E2/NETA)
- Brazo 5: Linzagolix 200 mg + THC (linzagolix 200 mg + E2 1 mg/NETA 0,5 mg)

Con el objetivo de mantener los dos ensayos doble-ciego y evitar sesgos, a los sujetos en brazos donde no estaba indicada la THC, se les administró un placebo.

En el estudio PRIMROSE 1: en la visita de la semana 24, a la mitad de los sujetos del brazo 1 se les adjudicó un nuevo tratamiento: linzagolix 200 mg con THC (E2 1 mg/NETA 0,5 mg), mientras que la otra mitad continuó con su tratamiento placebo (placebo linzagolix + placebo E2/NETA) hasta completar la semana 28 de tratamiento. Por lo tanto, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1(0,5: 0,5):1:1:1.

En el estudio PRIMROSE 2: en la visita de la semana 24, a todos los sujetos del brazo 1 pasaron a ser tratados con linzagolix 200 mg con THC (E2 1 mg/NETA 0,5 mg) y todos los sujetos del brazo 4 (linzagolix 200 mg sin THC) pasaron a ser tratados con linzagolix 200 mg con THC (E2 1 mg/NETA 0,5 mg), durante 28 semanas más, hasta las 52 semanas.

Hubo diferencias entre los dos ensayos en cuanto a raza, peso basal e IMC. Los sujetos de raza negra representaron el 63,1% de la población de pacientes en PRIMROSE 1, pero sólo el 4,9% en PRIMROSE 2, aunque los grupos de tratamiento en general estaban equilibrados en este aspecto. Los asiáticos y otras razas sólo estaban representados con un número mínimo de pacientes en ambos ensayos. Por otro lado, los sujetos de PRIMROSE 1 tenían un peso medio mayor (88,4 kg frente a 74,0 kg) que los sujetos de PRIMROSE 2 y lo mismo ocurrió con el IMC medio (32,7 kg/m² frente a 27,0 kg/m²) que fue superior en el ensayo PRIMROSE 1.

El objetivo primario de eficacia en ambos ensayos pivotaes fue demostrar la superioridad de linzagolix en monoterapia y en combinación con THC vs. placebo, en la reducción de hemorragia menstrual intensa asociada a miomas uterinos en mujeres pre-menopáusicas. La variable principal de eficacia de los estudios pivotaes fue el porcentaje de pacientes respondedoras en el grupo que alcanzaban un volumen de sangrado menstrual inferior a 80 mL (medido en la visita de la semana 24) y al menos una reducción del 50% del volumen de sangrado menstrual en las últimas 24 semanas (desde el inicio del ensayo), medido por el método de la hematina alcalina.

Los criterios de eficacia secundarios clasificados fueron:

- Tiempo hasta la reducción del sangrado menstrual abundante (es decir, ≤ 80 mL y $\geq 50\%$ de reducción respecto al valor basal) hasta la semana 24.
- Amenorrea en la semana 24.

- Tiempo hasta la amenorrea hasta la semana 24.
- Número de días de hemorragia uterina durante el último intervalo de 28 días anterior a la semana 24.
- Niveles de hemoglobina en la semana 24 en un grupo pre-especificado de pacientes anémicas.

Los criterios de eficacia secundarios adicionales más relevantes fueron:

- Dolor medido con un NRS en las semanas 12, 24, 36, 52 y 64.
- Reducción del volumen uterino en la semana 24.
- Reducción del volumen del mioma en la semana 24.
- Puntuación del cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud (UFS-QoL) en la semana 24.

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población total del estudio (FAS, pos sus siglas en inglés, o conjunto de análisis completo), e incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de uno de los tratamientos de los brazos 2, 3, 4 o 5 y que no cumplieran los criterios de exclusión relacionados con osteoporosis u otra enfermedad metabólica ósea y enzimas hepáticas elevadas antes de recibir la primera dosis del tratamiento de estudio correspondiente. Los resultados de los ensayos clínicos se reflejan en las tablas A2 (PRIMROSE 1) y A3 (PRIMROSE 2) del Anexo. Las pacientes de los cuatro grupos de tratamiento (brazos 2, 3 4 y 5)) experimentaron una reducción significativa del sangrado menstrual, obteniéndose los mejores resultados en el grupo de 200 mg con THC. En el estudio PRIMROSE 1, la proporción de pacientes en las que el flujo menstrual fue inferior a 80 mL y con una reducción igual o mayor al 50% fue 56,4% (IC 95%: 45,8; 66,6), 66,4% (IC 95%: 56,6; 75,2), 71,4% (IC 95%: 61,8; 79,8) y 75,5% (IC 95%: 66,0; 83,5) en los brazos 2, 3, 4 y 5 respectivamente, y de 35,0% (IC 95%: 25,8; 45,0) en el brazo 1 (placebo). En el estudio PRIMROSE 2, la proporción de pacientes en las que el flujo menstrual fue inferior a 80 mL y con una reducción igual o mayor al 50% fue 56,7% (IC 95%: 46,3; 66,7), 77,2% (IC 95%: 67,8; 85,0), 77,7% (IC 95%: 68,4; 85,3) y 93,9% (IC 95%: 87,1; 97,7) en los brazos 2, 3, 4 y 5 respectivamente, y de 29,4% (IC 95%: 20,8; 39,3) con placebo (brazo 1)⁵.

En el ensayo PRIMROSE 1 los Odds ratio (OR) en comparación con placebo fueron: 2,43 (IC 95%: 1,36; 4,33, p=0,003), 3,65 (IC 95%: 2,06; 6,44, p<0,001), 4,65 (IC 95%: 2,58; 8,36, p<0,001) y 5,64 (IC 95%: 3,09; 10,32, p<0,001). Los OR en comparación con placebo en el ensayo PRIMROSE 2 fueron: 3,14 (IC 95%: 1,74; 5,64, p<0,001), 9,72 (IC 95%: 4,97; 18,99, p<0,001), 7,95 (IC 95%: 4,29; 14,75, p<0,001), and 35,11 (IC 95%: 14,06; 87,68, p<0,001), respectivamente⁵.

Se realizó un análisis de subgrupos sobre los datos combinados de los estudios PRIMROSE 1 y PRIMROSE 2 para valorar la variable principal (reducción del sangrado menstrual) de acuerdo con la raza, el peso, el IMC, la edad, la duración del ciclo menstrual y otros. Las tasas de respuesta (TR) obtenidos en todos los subgrupos fueron similares, excepto la TR obtenida con 200 mg de linzagolix colina + THC que fue menor en la subpoblación de raza negra [74,2% (IC 95%: 62,0; 84,2)] en comparación con la obtenida en el subgrupo "no raza negra" [89,6% (IC 95%: 83,1; 94,2)]⁵.

Se observó una mayor tasa de abandono entre los sujetos del ensayo PRIMROSE 1 en comparación con el PRIMROSE 2. Un análisis de sensibilidad apoyó los resultados relativos a la reducción significativa del sangrado menstrual obtenidos en cada grupo de tratamiento en comparación con placebo. En ambos estudios, las TR fueron numéricamente superiores en los grupos tratados con linzagolix colina + THC en comparación con linzagolix colina en monoterapia. Los resultados de ambos estudios en la semana 52 demostraron una reducción sostenida de la HMI en todos los grupos de tratamiento con linzagolix, de hecho, la proporción de sujetos que experimentaron una reducción en el HMI se mantuvo o aumentó con respecto a los resultados obtenidos en la semana 24. Los pacientes que cambiaron de tratamiento (de placebo a 200mg de linzagolix colina+ THC) después de las 24 semanas iniciales, obtuvieron una TR alta en consistencia con los valores obtenidos en el análisis de eficacia de la variable primaria en la semana 24.

Se observaron resultados similares en la reducción de los días de sangrado o en la reducción en alcanzar la amenorrea, en la mejoría de la calidad de vida, en la reducción del dolor y en el incremento de los niveles de hemoglobina en los

sujetos tratados con linzagolix colina 100mg + THC (brazo 3), 200mg (brazo 4) y 200mg + THC (brazo 5). La mejoría en el tiempo para reducir el HMI (≤ 80 mL y $\geq 50\%$ de reducción desde el inicio) hasta la semana 24, el porcentaje de pacientes que alcanzaban la amenorrea y la reducción en el número de días de sangrado uterino en los 28 días anteriores a la semana 24 fue menos significativo en los pacientes que recibieron linzagolix colina 100mg sin THC (brazo 2). Tampoco se observó mejoría en los niveles de hemoglobina (medidos en la semana 24), en pacientes anémicos en comparación con placebo, en sujetos del brazo 2.

Las mejoras en los criterios de valoración secundarios a las 24 semanas se mantuvieron generalmente después de 52 semanas en los grupos de linzagolix 100 mg, con y sin THC, y de linzagolix 200 mg con THC. Los volúmenes uterinos y del mioma se redujeron de forma notable y consistente al cabo de 24 semanas, solo en el grupo de linzagolix 200 mg sin THC. En los estudios PRIMROSE 1 y 2, respectivamente, los volúmenes uterinos se redujeron en un 31 % y un 43 %, y los volúmenes de los miomas, en un 43 % y un 49 %. Los volúmenes medios del útero y los miomas aumentaron hacia los volúmenes basales cuando se añadió THC después de 6 meses de tratamiento con linzagolix 200 mg sin THC⁹.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

La eficacia y seguridad de linzagolix colina se evaluó en dos estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, PRIMROSE 1 realizado en Estados Unidos y el estudio PRIMROSE 2 realizado principalmente en Europa por lo que se puede considerar que los datos obtenidos en su conjunto provienen de una muestra de mujeres representativas de la población tanto estadounidense como europea. Dado que las mujeres de raza negra tienen de 2 a 3 veces más riesgo de tener miomas uterinos que mujeres de raza blanca^{3,4}, se realizó una aleatorización estratificada por razas para asegurar una representación equitativa de las mujeres de raza negra en los ensayos. No obstante, una limitación importante de los dos ensayos pivotaes es que no incluyeron controles activos con terapias establecidas en el momento del diseño de dichos estudios, sino placebo.

Los ensayos pivotaes demostraron que tanto linzagolix colina 100mg como 200mg con o sin THC eran eficaces reduciendo el sangrado menstrual abundante en las pacientes independientemente del IMC y la raza. Las tasas de respuesta fueron similares en los dos estudios a excepción del brazo tratado con 200mg de linzagolix con THC (93,9% en PRIMROSE 2 vs. 75,5% en PRIMROSE 1). Se identificaron algunas diferencias en las características basales que podrían haber influido en estos resultados como es un mayor IMC o una mayor proporción de mujeres de raza negra en el estudio PRIMROSE 1 en comparación con PRIMROSE 2 cuyos sujetos eran en su mayoría europeos y de raza blanca. Además, se observó una mayor tasa de abandono en el estudio PRIMROSE 1, lo que también podría haber afectado los resultados de la variable primaria en cuanto a eficacia. Se realizó un análisis de subgrupos en las distintas subpoblaciones según raza, peso e IMC. Las tasas de respuesta fueron ligeramente menores en mujeres de raza negra en comparación con las obtenidas con mujeres de raza blanca, pero, aun así, estadísticamente significativas en comparación con placebo. Sin embargo, no se observaron diferencias en los otros subgrupos. En general, el hecho de que los resultados obtenidos en ambos ensayos fueran similares en los otros cuatro brazos de estudio sugiere que no existen diferencias sistemáticas entre las poblaciones de cada ensayo.

Las variables secundarias utilizadas en los ensayos también se consideran adecuadas. Se obtuvieron resultados positivos en todos los brazos de ensayo en comparación con el grupo placebo, incluyendo altas tasas de amenorrea, reducción en el tiempo en alcanzar la amenorrea, disminución del número de días de hemorragia y del dolor asociado a los miomas, considerándose unos resultados clínicamente significativos tanto por la mejora de los síntomas moderados y graves asociados a miomas uterinos como por la mejora de la calidad de vida.

Seguridad

Los eventos adversos (EA) más frecuentes notificadas en los estudios clínicos fundamentales de fase 3 fueron sofocos y cefaleas, que se notificaron con mayor frecuencia a las dosis más altas y con menor frecuencia cuando se administró

THC. Se notificaron sofocos en el 5,2 %, 9,6 %, 10,1 % y 31 % de las mujeres tratadas con 100 mg + THC, 200 mg + THC, 100 mg y 200 mg, respectivamente. Del mismo modo, los dolores de cabeza se notificaron con mayor frecuencia a las dosis más altas y disminuyeron con el THC (1,4 %, 2,4 %, 4 % y 6,2 % con 100 mg +THC, 200 mg +THC, 100 mg y 200 mg, respectivamente). Otros EAs frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) asociadas a linzagolix notificadas sobre la base de los datos agrupados de PRIMROSE 1 y PRIMROSE 2 en todos los grupos fueron: trastornos del estado de ánimo, cefalea, hemorragia vaginal, dolor pélvico y elevación de las enzimas hepáticas. Además, se observaron EAs frecuentes en determinados grupos de tratamiento como: hiperhidrosis, disminución de la densidad mineral ósea, náuseas, vómitos, astenia, sudores nocturnos o estreñimiento⁹ (ver Tabla 4).

Se reportó un menor número de reacciones adversas relacionadas con linzagolix colina desde la semana 24 a la 52 (en comparación con semanas 0-24), a pesar de que todos los pacientes recibieron linzagolix a partir de la semana 24. La incidencia total de EAs en el periodo entre la semana 24 y 52 fue bastante consistente entre los diferentes brazos de estudio. Además, no se observaron diferencias que sugirieran una relación dosis-dependiente con la frecuencia de las EAs. En general, la mayoría de EAs observadas fueron de naturaleza leve o moderada. Sólo 28 de las 512 EAs registradas fueron consideradas severas y éstas se reportaron con mayor frecuencia en el brazo 3 (5.5%). No se registró ninguna muerte en ninguno de los grupos de tratamiento.

En el conjunto del análisis de seguridad de PRIMROSE 1 y 2 a las 24 semanas, 90 sujetos (aproximadamente el 9% de los pacientes del conjunto de datos), habían interrumpido el tratamiento por causa de un EA. Los EAs más frecuentes que condujeron a la interrupción del tratamiento fueron: dolor de cabeza (11 sujetos; 1,1%), sofocos (11 sujetos; 1,1%), disminución de la densidad ósea (6 sujetos; 0,5%), GGT aumentada (9 sujetos; 0,9%), náuseas (7 sujetos; 0,7%) y migraña (5 sujetos; 0,5%). Durante el segundo período de tratamiento (semana 24 a 52), La incidencia de EAs que condujeron a la interrupción del tratamiento fue menor en el grupo de linzagolix 200 mg+THC (1,9%) y mayor en el grupo de linzagolix 200 mg/200 mg+THC (11,2%). Los EAs más frecuentes que condujeron a la interrupción estuvieron relacionados con la pérdida de DMO (16/757, 2,1%) y hemorragia vaginal (4/757, 0,5%), mientras que la mayoría de los demás EAs que provocaron la interrupción no fueron notificados por más de dos sujetos en ningún grupo de tratamiento.

En la ficha técnica de linzagolix se destacan tres EAs de especial interés.

Eventos Adversos de especial interés

Cambios en la densidad mineral ósea (DMO)

El efecto de linzagolix sobre la DMO se evaluó con exploraciones mediante DXA. Se observaron cambios en la DMO dependientes de la dosis y del tiempo tanto en PRIMROSE 1 como PRIMROSE 2. Los cambios más pronunciados en la DMO se observaron con la dosis de 200 mg; tras 6 meses de tratamiento, se observaron reducciones medias con respecto al momento basal de > 3 % y > 8 % en la DMO de la columna lumbar en 55 % y 4 % de los pacientes, respectivamente.

Al cabo de 12 meses de tratamiento, se observaron reducciones medias con respecto al momento basal superiores al 3 % en la DMO de la columna lumbar en la pacientes tratadas con linzagolix 100 mg, 100 mg con THC y 200 mg con THC, del 38 %, 16%, y 27% respectivamente; y reducciones medias superiores al 8 % en la DMO de la columna lumbar en el 7 %, 0 % y 1 %, respectivamente. El uso con THC concomitante atenuó la pérdida de DMO (ver Tabla A5 del Anexo).

Al cabo de 12 meses de tratamiento con linzagolix 100 mg, 100 mg con THC y 200 mg con THC, se observaron reducciones medias con respecto al momento basal de > 3 % y > 8 % en la DMO de la columna lumbar en el 38 % y el 7 %, en el 16 % y el 0 % y en el 27 % y el 1 % de los pacientes, respectivamente.

A las 24 semanas de finalizar el tratamiento, los porcentajes de las pacientes que experimentaron una recuperación total (recuperación al nivel de DMO igual o superior del DMO basal) o parcial de la DMO de la columna lumbar: 53 %, 53 %, 53 %, respectivamente.

52 % y 64 % con linzagolix 100 mg, 100 mg con THC y 200 mg con THC, respectivamente, en el estudio PRIMROSE 1 y 59 %, 80 % y 67 % con linzagolix 100 mg, 100 mg con THC y 200 mg con THC en el estudio PRIMROSE 2⁹.

La ficha técnica de linzagolix colina cita que se deben valorar los beneficios y los riesgos de este medicamento en pacientes con antecedentes de fractura por traumatismo menor u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida ósea. Además, recomienda realizar una exploración mediante DXA antes de comenzar el tratamiento con linzagolix en aquellas pacientes que se consideren de riesgo, y, otra exploración mediante DXA tras 1 año de tratamiento en todas las mujeres para comprobar que la paciente no tenga un grado indeseado de pérdida de DMO. Posteriormente, se recomienda evaluar la DMO anualmente en aquellas pacientes que tomen 100 mg de linzagolix y que el médico responsable determine la frecuencia idónea para cada paciente en función del riesgo individual de la mujer y la valoración previa de la DMO en aquellas pacientes tratadas con linzagolix 100 mg con THC concomitante y linzagolix 200 mg con THC concomitante⁹.

Elevación de las enzimas hepáticas

Se notificaron aumentos asintomáticos de los niveles de enzimas hepáticas, principalmente alanina transaminasa y aspartato transaminasa (ALT y AST), aunque éstos fueron considerados de bajo grado y, por lo general, volvieron a la normalidad durante la continuación del tratamiento. La incidencia de aumentos de ALT y/o AST en los grupos tratados con linzagolix fue inferior al 3 %. Los mayores aumentos se observaron en los grupos tratados con linzagolix 200 mg o 200 mg con THC. Se registraron niveles de ALT/AST al menos 3 veces superiores al límite superior normal (LSN) durante las primeras 24 semanas en el 0,76% de las pacientes tratadas con linzagolix vs. 0,48% en el grupo placebo. Sin embargo, no se observó incremento de la bilirrubina >2 LSN y/o INR >1,5 LSN.

Trastornos del estado de ánimo

Los cambios de comportamiento y depresión en mujeres tratadas con análogos de GnRH para condiciones no neoplásicas hormono-dependientes relacionados son riesgos conocidos relacionados con la reducción de los niveles de estrógenos/testosterona durante el tratamiento con análogos de GnRH. Por este motivo los trastornos del estado de ánimo se consideraron de interés.

Se notificaron cambios de humor hasta en el 1,5% de las pacientes de todos los grupos de dosis de linzagolix, siendo el tipo de trastorno del estado de ánimo más frecuentemente reportado. También se notificaron inestabilidad emocional y ansiedad en el 0,6 % de las pacientes tratadas con linzagolix (solo se notificó ansiedad en los grupos tratados con 200 mg, con o sin THC). Los informes de depresión y humor depresivo fueron infrecuentes.

Discusión

Linzagolix fue evaluado en dos ensayos pivotaes con dos dosis: 100mg y 200mg, con y sin THC. Los cuatro grupos de tratamiento experimentaron una reducción significativa del sangrado menstrual abundante asociado a los miomas uterinos. Si bien, la proporción de pacientes en las que el flujo menstrual fue inferior a 80mL y con una reducción igual o mayor al 50% (variable principal de eficacia) fue ligeramente mayor en el estudio PRIMROSE 2 en todos los brazos, a excepción de las tasas correspondientes al grupo tratado con linzagolix colina 200mg + THC, que fue significativamente mayor en el estudio PRIMROSE 2 (93,9% vs. 75,5%)⁵. Cabe destacar que la tasa de abandono fue mayor en el estudio PRIMROSE 1 que en el PRIMROSE 2, lo que pudo haber influido en las diferencias observadas en las tasas de respuesta. Debido a la existencia de diferencias en las características demográficas y otras características basales como una mayor proporción de sujetos de raza negra o una mayor media de peso y de IMC en la población de estudio del PRIMROSE 1 en comparación con PRIMROSE 2, se realizó un análisis de subgrupos para identificar diferencias en los resultados según la raza, el peso o el IMC. Se identificaron tasas de respuesta menores en sujetos de raza negra en comparación con raza no negra, pero, aun así, la tasa de respuesta en el primer grupo fue estadísticamente superior a la obtenida con placebo⁵. Sin embargo, no se observaron diferencias relevantes en los otros dos subgrupos.

Respecto a la seguridad, tras evaluar datos obtenidos a las 52 semanas, se pudo concluir que cualquiera de las dosis de linzagolix podía tener un impacto negativo en la DMO. Se desconoce la velocidad de pérdida ósea después de las 52 semanas de tratamiento. Se debe resaltar que una pérdida de DMO sostenida en el tiempo, aun siendo de forma lenta y progresiva, puede resultar significativa para las pacientes a lo largo de los años y en particular, para aquellas pacientes con otros factores de riesgo para la pérdida ósea.

A pesar de que existen algunos datos que sugieren una reversibilidad, al menos parcial, de la pérdida de DMO de la columna lumbar a las 24 semanas tras el cese del tratamiento con linzagolix, el número de pacientes es pequeño. Además, la DMO media no volvió al valor basal tras 24 semanas sin tratamiento en ninguno de los cuatro grupos de tratamiento, obteniéndose los peores resultados en las pacientes tratadas con 100mg de linzagolix. Asimismo, se desconoce la verdadera magnitud y el potencial de reversibilidad de la pérdida de DMO. Es positivo que la tasa de pérdida de DMO pareció disminuir a partir de la semana 24 pero, no hay datos sobre el tratamiento más allá de la semana 52. Por lo que será importante estudiar el perfil de seguridad a largo plazo, que se caracterizará en mayor medida mediante los estudios de seguridad fase III post-autorización acordados⁹.

Dado que las mujeres con riesgo significativo o antecedentes de osteoporosis fueron excluidas de los estudios pivotaes, la población de estudio puede reflejar un grupo menos susceptible a la pérdida de DMO que la que se podría observar en población del mundo real. Teniendo en cuenta esto, la ficha técnica de linzagolix recomienda realizar una exploración mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) antes de iniciar el tratamiento con este medicamento en pacientes con factores de riesgo de osteoporosis o pérdida ósea⁹. Asimismo, recomienda realizar una exploración mediante DXA tras 1 año de tratamiento en todas las mujeres, y en adelante propone como necesario el control periódico de la DMO. En cuanto a la dosis, la ficha técnica también resalta que, debido al riesgo de disminución de la DMO con el uso prolongado, la dosis de 200 mg sin THC concomitante no se debe prescribir durante más de 6 meses. En general, es importante tener en cuenta la DMO, la edad y el perfil de riesgo de osteoporosis de cada paciente en el momento basal a la hora de evaluar la pérdida de DMO y el beneficio-riesgo de continuar con el tratamiento. A parte de este factor limitante en cuanto a seguridad, linzagolix con o sin terapia THC puede ser considerado como un tratamiento bien tolerado y las reacciones adversas asociadas a su uso son generalmente consideradas leves y manejables.

Otros tratamientos para los síntomas de miomas uterinos incluyen DIUs con levonorgestrel o anticonceptivos combinados, los cuales se han demostrado útiles como tratamientos de primera línea en mujeres con miomas cuyo síntoma principal es la menorragia pero, no se consideran relevantes para síntomas graves o moderados^{10,11,12,13}. Estos tratamientos se consideran puramente sintomáticos ya que su mecanismo de acción se limita a controlar los síntomas de los miomas, mientras que el linzagolix se engloba en otra clase de tratamientos más específicos que controlan los síntomas actuando también sobre el mioma, reduciendo el tamaño de los miomas y el sangrado menstrual abundante asociado a éstos. A esta última clase pertenecen los agonistas de la GnRH (leuprorelina, goserelina o triptorelina), el modulador selectivo del receptor de la progesterona, acetato de ulipristal (AUP) y, los antagonistas de la GnRH (relugolix, elagolix y linzagolix). En concreto, para los síntomas considerados de naturaleza moderada o grave objeto de este informe, los agonistas de GnRH se usan con frecuencia como medida preoperatoria o coadyuvante a la cirugía o como tratamiento sintomático alternativo definitivo en las mujeres perimenopáusicas que no desean la cirugía. Su uso para el tratamiento de los miomas está limitado a un máximo de 6 meses y no se recomienda prolongarlo debido a los efectos secundarios derivados de la situación de privación estrogénica que producen (sofocos, alteración del sueño, sequedad vaginal, depresión y pérdida de masa ósea)¹⁰. Son de uso frecuente sus preparaciones trimestrales de administración depot.

El AUP está indicado en el tratamiento intermitente de los síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas que no han alcanzado la menopausia en edad fértil que no son candidatas a cirugía cuando la embolización de miomas uterinos y/o las opciones de tratamiento quirúrgico no son adecuadas o han fracasado¹⁴. A pesar de haber demostrado ser eficaz consiguiendo un rápido control de la hemorragia uterina y una reducción del volumen de los miomas uterinos clínicamente relevante, en 2020 se suspendió cautelarmente su comercialización en

la Unión Europea tras una revisión del balance beneficio-riesgo de AUP por el Comité para la Seguridad de los Medicamentos (PRAC), desencadenada por varias notificaciones de hepatotoxicidad grave, que incluían casos de fallo hepático que requirieron trasplante hepático. Posteriormente a esta recomendación, considerando de nuevo los riesgos y beneficios de acetato de ulipristal y de otras alternativas de tratamiento, en particular en mujeres que no han alcanzado la menopausia, la Comisión Europea (CE) adoptó una decisión en 2021 en la que se levantaba la suspensión de comercialización y se afirmaba que la relación beneficio riesgo del acetato de ulipristal 5 mg era favorable exclusivamente para el tratamiento intermitente de los síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos, en mujeres que no han alcanzado la menopausia, cuando la embolización de tales miomas y/o las opciones de tratamiento quirúrgico no son adecuadas o han fracasado. Asimismo, se resaltaba que ulipristal 5mg no debe utilizarse en el tratamiento pre-quirúrgico de los miomas uterinos por existir otras alternativas y no debe considerarse determinante para el éxito de la cirugía y así se recoge en su ficha técnica, que además exige un nivel de monitorización de la función hepática alto¹⁴. Por todo esto, los agonistas de GnRH se consideran los comparadores más relevantes para linzagolix colina, así como otros antagonistas de GnRH.

Entre los antagonistas orales de la GnRH, relugolix, elagolix y linzagolix han demostrado ser seguros y han mostrado mejoras significativas en el sangrado uterino, el malestar, el tamaño uterino y la calidad de vida tanto solos como en combinación con E2/NETA^{15,16,17,18,19}. Se debe resaltar que elagolix no se encuentra autorizado para la indicación objeto de este informe de posicionamiento terapéutico en la UE en la actualidad, y sólo ha sido autorizado para el tratamiento de síntomas de moderados a graves asociados a la endometriosis, así como para el tratamiento del sangrado menstrual abundante asociado a miomas uterinos en EEUU.

La combinación formada por relugolix + E2/NETA fue autorizada por la Comisión Europea en 2021. Esta combinación demostró ser más efectiva que placebo reduciendo el volumen de pérdida de sangre menstrual <80 ml y reducción del $\geq 50\%$ desde el inicio hasta la semana 24, en dos estudios pivotaes de fase III de replicación (LIBERTY 1 y LIBERTY 2) multinacionales, aleatorizados, doble ciego, en pacientes de 18 a 50 años. La diferencia de respuesta fue del 54,54% en el ensayo LIBERTY 1 y del 56,47% en el LIBERTY 2, estadísticamente significativa a favor del tratamiento en ambos casos. Además, también se observó una tasa clínicamente significativa de amenorrea en los sujetos tratados con relugolix + E2/NETA en comparación con placebo. El volumen uterino total disminuyó en mayor medida con la terapia combinada de relugolix + E2/NETA que con placebo ($p < 0,001$), y el volumen medio de los miomas uterinos se vio reducido en los dos ensayos pivotaes aproximadamente un 12% y un 17% con relugolix + E2/NETA frente a un 0,3% y un 7% con placebo, respectivamente, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos en comparación con placebo ($p = 0,0921$ en LIBERTY 1 y $p = 0,2153$ en LIBERTY 2)²⁰.

Para evaluar la eficacia y seguridad prolongada del tratamiento, tanto los ensayos con relugolix + E2/NETA como linzagolix +/- E2/NETA continuaron con un ensayo de extensión abierto hasta completar una duración total del tratamiento de 52 semanas, para el que los participantes eran elegibles si respondían sin una reducción significativa de la DMO. Y en el caso de relugolix + E2/NETA se dispone de otra nueva extensión que aporta datos de eficacia y seguridad que abarcan un período de tratamiento total de 104 semanas. En la semana 104, el 69,8 % de las mujeres que recibieron tratamiento combinado con relugolix mantuvieron el volumen de pérdida de sangre menstrual <80 ml frente al 11,8 % en el grupo de placebo (diferencia, 58,0 %; intervalo de confianza del 95 %, 47,0–69,1 %; $p < 0,0001$). La proporción de mujeres que alcanzaron o mantuvieron amenorrea fue del 58,3 % frente a 10,6 % en la semana 104 para el tratamiento combinado con relugolix y el grupo placebo, respectivamente²¹.

Los ensayos clínicos pivotaes realizados con linzagolix demostraron una marcada reducción del tamaño uterino pero, sólo una reducción del tamaño de los miomas en el brazo tratado con 200mg de linzagolix (hasta una reducción del 40-50%)²². Además, después de añadir terapia THC a los pacientes tratados con 200mg de linzagolix en monoterapia después de completar 24 semanas de tratamiento, los volúmenes del útero y de los miomas volvieron a crecer hasta alcanzar el tamaño basal a las 52 semanas.

La toxicidad a corto plazo más frecuente reportada tanto para relugolix + E2/NETA como para linzagolix colina (todas las dosis +/- THC) estuvo caracterizada por la aparición de sofocos, dolor de cabeza y náuseas. Ambas terapias también están asociadas a la pérdida de la DMO.

Respecto a relugolix + E2/NETA, al evaluar los datos presentados de los ensayos de extensión a las 52 semanas de tratamiento frente al valor basal, se registró una reducción del 1% en las pacientes tratadas, manteniéndose estable este valor en la semana 104²⁰. En las mujeres que recibieron placebo en los pivotaes (24 semanas) y posteriormente relugolix/estradiol/noretisterona (n= 29) durante 80 semanas, el cambio de la densidad ósea fue del 0,45% desde el valor basal al valor en la semana 104²⁰. Se debe destacar que no se identificaron nuevas señales de seguridad, y el perfil de eventos adversos durante el segundo año fue consistente con el reportado durante el primer año de tratamiento con relugolix + E2/NETA. En cuanto a linzagolix, se observa una tendencia de pérdida de DMO dependiente de la dosis en los estudios PRIMROSE 1 y 2, con THC atenuando parte de la pérdida. A las 24 semanas, la mayor reducción se produjo en el grupo de 200 mg de linzagolix, con un -3,697%, seguido del grupo de 100 mg de linzagolix, con aproximadamente un -2%. Se observaron unas reducciones de menor magnitud en los grupos de 200 mg de linzagolix + THC, y 100 mg de linzagolix + THC (-1,129% y -0,963% de reducción, respectivamente). Los datos agrupados correspondientes a los ensayos PRIMROSE 1 y 2 sugieren que se produce una ralentización de la pérdida de la DMO después de 24 semanas. Esto apunta hacia la posibilidad de reversibilidad. Sin embargo, en el caso de linzagolix, no se dispone de datos más allá de 52 semanas de tratamiento y esto dificulta una caracterización completa del riesgo y la tasa de pérdida ósea con el uso continuado.

Mientras que relugolix se encuentra disponible en forma de una preparación que incluyen terapia complementaria hormonal incluida en su formulación, linzagolix requiere la administración separada de E2 y NETA. Esto puede considerarse como una ventaja en aquellas pacientes que rechacen o no deseen tratamiento hormonal adicional. En estos casos, los beneficios de una supresión parcial de la síntesis de estrógenos con una dosis baja de linzagolix (100mg) sin THC en comparación con una dosis alta (200mg) de linzagolix con THC puede considerarse aceptable. Asimismo, Donnez et al. señalaron que una incidencia mayor de miomas se correlaciona a menudo con una mayor prevalencia de factores de riesgo para las complicaciones derivadas de la terapia hormonal adicional, de modo que la administración de linzagolix sin THC en este grupo de pacientes sería la opción más recomendada¹⁹. En cualquier caso, la terapia hormonal adicional previene la aparición de los efectos secundarios hipoestrogénicos ligados a la administración de agonistas o antagonistas de la hormona GnRH.

Tanto la combinación relugolix +E2/NETA como linzagolix colina con o sin THC se toleran bien y son opciones terapéuticas que permiten preservar el útero con las implicaciones que esto conlleva para las mujeres que no quieren tratamientos de tipo quirúrgico y desean preservar su fertilidad. Ambos fármacos ofrecen la ventaja de ser tratamientos orales a diferencia de otros tratamientos con agonistas de GnRH autorizados para el tratamiento de los miomas uterinos como la leuprorelina, goserelina o triptorelina, que son medicamentos de uso parenteral (depot). Siendo la administración diaria por vía oral otra ventaja frente a la administración depot, en el caso de ser necesario interrumpir el tratamiento. Otra ventaja es que evitan el efecto flare-up de los agonistas de GnRH y permiten una rápida reanudación de la función ovárica después de retirar o suspender el tratamiento. Además, la combinación relugolix + E2/NETA ha sido comparada de forma indirecta con fármacos agonistas de GnRH y los resultados sugieren que su efectividad es similar pero, los resultados no se consideran concluyentes²³. Otro de los beneficios de los antagonistas de la hormona GnRH, como linzagolix colina, respecto a los agonistas de GnRH es que éstos no cuentan con una restricción respecto a la duración del tratamiento en la autorización de comercialización, en contraste con los agonistas de GnRH, que se usan durante menos de 6 meses sin THC, o durante 12 meses con THC (excepto la dosis de linzagolix 200mg que sin terapia THC concomitante sólo se debe administrar por un máximo de seis meses). Los autores de una revisión sistemática concluyeron que, en base a la alta evidencia, a la eficacia terapéutica y a los eventos adversos leves, los antagonistas de GnRH no peptídicos, como los recientemente autorizados en la UE, relugolix y linzagolix, suponen la terapia emergente más prometedora disponible¹⁰. Mientras que los antagonistas de la GnRH tienen un papel relevante en el tratamiento



a largo plazo de los síntomas de miomas uterinos graves o moderados, los eventos adversos relacionados con los agonistas de la GnRH, específicamente los síntomas climatéricos de sofocos y la pérdida de DMO, así como su limitación de uso a 6 o 12 meses, hacen que los agonistas de la GnRH no sean adecuados para el tratamiento a largo plazo de los síntomas moderados o graves asociados a miomas uterinos. La evidencia que apoya la eficacia de la combinación relugolix + E2/NETA y linzagolix colina se considera robusta. No obstante, no se ha comparado la eficacia y seguridad de linzagolix colina con o sin THC con respecto a sus posibles alternativas de forma directa o indirecta, incluyendo la combinación relugolix + E2/NETA. Sí se dispone de datos de revisiones sistemáticas que avalan la eficacia de relugolix y linzagolix para el tratamiento del sangrado menstrual abundante en pacientes con miomas uterinos, aunque no se encontraron reducciones del volumen de los miomas clínicamente significativas con las preparaciones combinadas con terapia hormonal adicional, y con respecto a la disminución modesta pero estable de la DMO, resaltan la necesidad de realizar más estudios a largo plazo para poder evaluar este aspecto de seguridad de forma rigurosa²⁴.

Conclusión

Linzagolix (100 mg o 200 mg) con o sin THC redujo significativamente el sangrado menstrual abundante en comparación con el grupo placebo en mujeres con miomas uterinos y síntomas de moderados a graves en dos ensayos pivotaes fase III. El criterio de valoración primario fue una respuesta (pérdida de sangre menstrual ≤ 80 ml y reducción del $\geq 50\%$ desde el inicio) a las 24 semanas en mujeres que recibieron al menos una dosis de tratamiento. El mayor porcentaje de pacientes respondedoras se observó en el grupo de estudio PRIMROSE 2 que utilizó 200 mg de linzagolix con THC (93,9%; IC del 95%: 87,1-97,7%), y las tasas de respuesta más bajas se registraron en los grupos de 100 mg de linzagolix en monoterapia (56,4% [45,8-66,6%] en PRIMROSE 1 y 56,7% [46,3-66,7%] en PRIMROSE 2). Además, el tiempo en reducir el sangrado (≤ 80 ml y reducción del $\geq 50\%$ desde el inicio), el porcentaje de sujetos que alcanzaron la amenorrea y el tiempo en el que la alcanzaron, así como otras variables secundarias adicionales como el dolor menstrual y la calidad de vida relacionada con los miomas mejoraron significativamente en comparación con el valor inicial en todos los grupos de tratamiento con linzagolix y con bajas tasas de eventos adversos. Sin embargo, sólo linzagolix 200mg logró reducir el tamaño de los miomas y del volumen uterino de forma notable y consistente al cabo de 24 semanas, en los estudios PRIMROSE 1 y 2, (los volúmenes uterinos se redujeron en un 31 % y un 43 %, y los volúmenes de los miomas, en un 43 % y un 49 %, respectivamente).

Se debe resaltar que las pacientes sólo pueden ser tratadas con dosis de 200mg de linzagolix monoterapia durante un máximo de seis meses debiendo añadirse THC después de este período. Los volúmenes del útero y de los miomas volvieron a crecer hasta alcanzar el tamaño basal a las 52 semanas en este subgrupo de pacientes.

Una de las ventajas de linzagolix es que puede utilizarse sin THC en aquellas pacientes que no lo deseen o en las que la THC está contraindicada. Esto es algo que no sucede con otros antagonistas de GnRH, como relugolix + E2/NETA que contiene un estrógeno y un progestágeno en su formulación. A pesar de que linzagolix es una opción terapéutica que ofrece cuatro posibles regímenes de dosificación (200mg, 200mg + THC, 100mg y 100mg + THC), lo cual implica una mayor flexibilidad a la hora de adaptar la terapia a las necesidades y preferencias de cada paciente, es importante destacar que estos diferentes regímenes terapéuticos posibles con linzagolix +/- E2/NETA no son equiparables en eficacia y seguridad. Los mejores resultados de eficacia se observaron en el grupo tratado con 200mg de linzagolix con THC, así como un menor riesgo de pérdida de masa ósea. Es importante destacar que el tratamiento con 200mg de linzagolix se relacionó con una pérdida de DMO más pronunciada y por ello este tratamiento no debe de exceder los seis meses de duración sin THC. En aquellos casos que requieran tratamiento concomitante con THC, los pacientes deben comprender la importancia de adherirse a dos terapias (linzagolix y THC), este riesgo no existe con relugolix + E2/NETA al incluir la THC en su presentación.

En general, linzagolix fue bien tolerado con un perfil de seguridad aceptable en un periodo de 52 semanas. Las manifestaciones más frecuentes se asocian con la privación hormonal, como los sofocos y una disminución en la DMO,

aunque fueron mucho menos frecuentes cuando se combinó linzagolix con la terapia adicional THC. La pérdida de DMO sería la mayor limitación de este tratamiento. En los ensayos pivotaes se excluyeron pacientes con riesgo de pérdida de masa ósea y a pesar de ello, se observó una reducción de DMO que, aunque de forma reducida, en algunas mujeres con DMO normal al inicio del tratamiento, fue del 3 % al 8 %. Asimismo, existe incertidumbre en cuanto a la tasa y el alcance de la pérdida de DMO con uso continuo (> 12 meses), ya que no hay datos sobre el tratamiento más allá de la semana 52. Teniendo en cuenta que la duración del tratamiento en la práctica clínica será a menudo bastante superior a la duración de dichos estudios, la seguridad a nivel óseo resulta una incertidumbre relevante a largo plazo. No obstante, se esperan nuevos datos a largo plazo sobre la reducción de la DMO ya que existe un estudio de seguimiento adicional que está evaluando la DMO en sujetos con miomas uterinos procedentes de los estudios PRIMROSE 1 y PRIMROSE 2.

En resumen, linzagolix colina es un tratamiento eficaz no invasivo. Su administración oral, así como la falta de restricción respecto a la duración del tratamiento en la autorización de comercialización (excepto para linzagolix 200mg sin THC, que no debe exceder seis meses) puede suponer una ventaja frente a los agonistas de la GnRH. Además, se tolera bien y permite preservar el útero. No obstante, no se dispone de datos sobre la eficacia o la seguridad del tratamiento después de 52 semanas, como la posible reversibilidad de sus efectos, mientras que se dispone de una mayor experiencia de uso de sus comparadores. La mayor limitación desde el punto de vista de la seguridad, sería la pérdida de DMO, aunque este EA se relaciona con el estado de hipoestrogenismo que induce no sólo linzagolix sino otros agonistas y antagonistas de la GnRH. Ante la ausencia de comparaciones directas o indirectas con estas otras terapias y terapias no farmacológicas, no es posible priorizar linzagolix colina + E2/NETA con respecto a las mismas. Por lo tanto, linzagolix se considera una opción de tratamiento, al igual que los agonistas de la GnRH, en el tratamiento de los síntomas moderados o graves de los miomas uterinos en mujeres en edad fértil.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de los comparadores, la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), 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 A1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Características diferenciales comparadas las principales alternativas						
	Antagonistas de GnRH orales		Moduladores selectivos del receptor de la progesterona	Agonistas de GnRH parenterales		
Nombre	Linzagolix colina (Yselyt®)	Relugolix-estradiol-acetato de noretisterona (Ryeqo®)	Acetato Ulipristal	Leuprorelina	Triptorelina	Goserelina (Zoladex®)
Presentación	100mg y 200mg comprimidos recubiertos con película	40 mg/1 mg/0,5 mg comprimidos recubiertos con película	5 mg comprimidos	Ginecrin® Depot 3,75 mg inyectable Lutrate® Depot Mensual 3,75 mg inyectable	Gonapeptyl® depot 3,75 mg inyectable Decapeptyl® mensual 3,75 mg inyectable	Zoladex® 3,6 mg implante en jeringa precargada
Posología	<ul style="list-style-type: none"> 100 mg o, si es necesario, 200 mg una vez al día con THC (1 mg de estradiol y 0,5 mg de acetato de noretisterona, una vez al día) 100 mg una vez al día en mujeres en las que no se recomienda THC o 		5 mg vía oral una vez al día durante períodos de tratamiento de hasta 3 meses de duración cada uno. Máximo 4 ciclos de 3 meses	3,75 mg vía intramuscular una vez al mes, no más de 3-6 meses	3,75 mg vía intramuscular cada 28 días, dentro de los 5 días primeros del ciclo; un mínimo de 4 meses y un máximo de 6 meses	3,6 mg inyectado por vía subcutánea, cada 28 días (4 semanas)

	<p>que prefieren evitar el tratamiento hormonal</p> <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg una vez al día para uso a corto plazo (< 6 meses) en situaciones clínicas en la que se desee reducir el volumen uterino y de los miomas 					
Indicación aprobada en FT o no	Tratamiento de los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad fértil	Tratamiento de los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad fértil	Tratamiento intermitente de los síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas que no han alcanzado la menopausia cuando la embolización de miomas uterinos y/o las opciones de tratamiento quirúrgico no son adecuadas o han fracasado	Tratamiento del leiomioma uterino (miomas uterinos). Este tratamiento puede usarse como medida preoperatoria o coadyuvante a la cirugía o como tratamiento sintomático alternativo definitivo en las mujeres perimenopáusicas que no desean la cirugía.	-Reducción pre-operatoria del tamaño del mioma para reducir los síntomas del sangrado y dolor en mujeres con miomas uterinos sintomáticos -Tratamiento de miomas uterinos	Tratamiento de miomas uterinos
Efectos adversos	<p>Muy frecuentes: Sofocos (excepto con la dosis de 100 mg con THC) Hipertensión (sólo con linzagolix 200mg + THC)</p> <p>Frecuentes: trastornos del estado de ánimo, cefalea, hemorragia vaginal, dolor pélvico y elevación de las enzimas hepáticas.</p>	<p>Frecuentes: Alopecia, dispepsia, hiperhidrosis, sudores nocturnos, sangrado uterino, quiste mamario, libido disminuida, sofocos e irritabilidad.</p>	<p>Muy frecuentes: Amenorrea y engrosamiento del endometrio</p> <p>Frecuentes: trastornos del estado de ánimo, cefalea, náuseas, molestias abdominales, vómitos, mialgia, dolor de espalda, dismenorrea, dolor pélvico, sensibilidad en los senos, cansancio,</p>	<p>Muy frecuentes: Sofocos</p> <p>Frecuentes: Apetito aumentado, cefalea, hiperhidrosis, sudores fríos, sudores nocturnos, fatig, astenia, pirexia, dolor de espalda, disfunción eréctil, reacciones adversas locales</p>	<p>Muy frecuentes: Astenia, dolor de espalda, disminución de la libido, parestesia en los miembros inferiores, disfunción eréctil, sofocos e hiperhidrosis.</p> <p>Frecuentes: Sequedad de boca, náuseas, reacción en el lugar de inyección, hipersensibilidad, aumento de peso, dolor músculoesque-lético, dolor en las extremidades,</p>	<p>Muy frecuentes: Disminución de la libido, sofocos, hiperhidrosis, acné, sequedad vulvovaginal, aumento del tamaño de la mama y reacciones en el lugar de inyección.</p> <p>Frecuentes: Cambios de humor, depresión (tratamiento prolongado), parestesia, cefalea, presión arterial anormal, erupción</p>

					mareos, cefalea, depresión, cambios de humor, dolor pélvico e hipertensión.	cutánea, alopecia, artralgia, exacerbación tumoral y dolor tumoral.
Utilización de recursos				Administración intramuscular	Administración intramuscular	Administración subcutánea
Conveniencia	Administración oral	Administración oral	Administración oral			
Otras características diferenciales			*Restricción en sus indicaciones debido al riesgo de daño hepático grave (05/2021) **Monitorizar de la función hepática			

*El uso de acetato de ulipristal 5 mg solo debe ser considerado para el tratamiento intermitente de los síntomas, de moderados a graves, de los miomas uterinos, en mujeres que no han alcanzado la menopausia, cuando la embolización de tales miomas y/o las opciones de tratamiento quirúrgico no son adecuadas o han fracasado.

**Es necesario vigilar la función hepática de todas las pacientes:

- Antes de iniciar el tratamiento.
- Durante el tratamiento, de forma mensual durante los 2 primeros períodos de tratamiento. Para los períodos de tratamiento adicionales, se deben realizar pruebas de la función hepática antes de cada nuevo período de tratamiento y siempre que esté clínicamente indicado.

- A las 2-4 semanas tras la interrupción del tratamiento.

No se debe iniciar el tratamiento con acetato de ulipristal 5 mg si los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) o de aspartato aminotransferasa (AST) son superiores a 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) (de forma aislada o en combinación con bilirrubina).

Tabla A2. Resultados del análisis de eficacia: Estudio PRIMROSE 1

PRIMROSE 1					
Variable evaluada en el estudio	Placebo	LGX 100mg	LGX 100mg + THC	LGX 200mg	LGX 200mg + THC
Número de sujetos	103	94	107	105	102
Variable principal *Reducción de hemorragia menstrual (%)	35,0 (IC95%: 28,8;45,0)	56,4 (IC95%: 45,8;66,6)	66,4 (IC95%: 56,6;75,2)	71,4 (IC95%: 61,8;79,8)	75,5 (IC95%: 66,0;83,5)
Variables secundarias					
Tiempo en cumplir la variable principal	0,07 (IC95%: 0,03;0,14)	0,23 (IC95%: 0,16;0,33)	0,49 (IC95%: 0,40;0,59)	0,56 (IC95%: 0,46;0,65)	0,57 (IC95%: 0,47;0,66)
% Amenorrea en semana 24	21,4 (IC95%: 13,9; 30,5)	38,3 (IC95%: 28,5; 48,9)	42,1 (IC95%: 32,6; 52,0)	60,0 (IC95%: 50,0; 69,4)	57,8 (IC95%: 47,7; 67,6)
Tiempo en alcanzar amenorrea	0,05 (IC95%: 0,02; 0,11)	0,16 (IC95%: 0,10; 0,25)	0,22 (IC95%: 0,15; 0,31)	0,43 (IC95%: 0,34; 0,53)	0,37 (IC95%: 0,28; 0,47)

Promedio del número de días de sangrado en los últimos 28 días (medido en la semana 24)	3,565	2,200	2,178	1,219	1,984
Hb (g/dL) en pacientes anémicos (en la semana 24)**	10,53 (IC95%: 10,11; 10,96)	11,24 (IC95%: 10,81; 11,68)	11,77 (IC95%: 11,38; 12,16)	12,11 (IC95%: 11,73; 12,50)	11,99 (IC95%: 11,60; 12,39)

* Volumen de sangrado menstrual inferior a 80 mL (medido en la visita de la semana 24) y al menos una reducción del 50% del volumen de sangrado menstrual en las últimas 24 semanas (desde el inicio del ensayo).

** Nivel de Hb en la semana 24 en un subgrupo de pacientes pre-especificado de pacientes anémicos (<12 g/dL basal), calculado como promedio por mínimos cuadrados.



Tabla A3. Resultados del análisis de eficacia: Estudio PRIMROSE 2

PRIMROSE 2					
Variable evaluada en el estudio	Placebo	LGX 100mg	LGX 100mg + THC	LGX 200mg	LGX 200mg + THC
Número de sujetos	102	97	101	103	98
Variable principal *Reducción de hemorragia menstrual (%)	29,4 (IC95%: 20,8;39,3)	56,7 (IC95%: 46,3;66,7)	77,2 (IC95%: 67,8;85,0)	77,7 (IC95%: 68,4;85,3)	93,9 (IC95%:87,1;97,7)
Variables secundarias					
Tiempo en cumplir la variable principal	0,09 (IC95%: 0,05; 0,16)	0,23 (IC95%: 0,16;0,33)	0,68 (IC95%: 0,59;0,77)	0,61 (IC95%: 0,52;0,71)	0,80 (IC95%: 0,71;0,87)
% Amenorrea en semana 24	11,8 (IC95%: 6,2;19,6)	34,0 (IC95%: 24,7;44,3)	63,4 (IC95%: 53,2;72,7)	70,9 (IC95%: 61,1;79,4)	80,6 (IC95%: 71,4; 87,9)
Tiempo en alcanzar amenorrea (días)	0,03 (IC95%: 0,01; 0,09)	0,14 (IC95%: 0,08; 0,22)	0,41 (IC95%: 0,32; 0,51)	0,56 (IC95%: 0,46; 0,66)	0,58 (IC95%: 0,49; 0,68)

Promedio del número de días de sangrado en los últimos 28 días (medido en la semana 24)	4,064	2,435	1,559	1,074	0,907
Hb (g/dL) en pacientes anémicos (en la semana 24)**	10,56 IC95%: 10,05; 11,07)	11,49 (IC95%: 10,99; 11,99)	12,16 (IC95%: 11,65; 12,68)	12,28 (IC95%: 11,79; 12,77)	12,44 (IC95%: 11,95; 12,93)
<p>* Volumen de sangrado menstrual inferior a 80 mL (medido en la visita de la semana 24) y al menos una reducción del 50% del volumen de sangrado menstrual en las últimas 24 semanas (desde el inicio del ensayo).</p> <p>** Nivel de Hb en la semana 24 en un subgrupo de pacientes pre-especificado de pacientes anémicos (<12 g/dL basal), calculado como promedio por mínimos cuadrados.</p>					

Tabla A4. Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos fundamentales

	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg con THC	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg con THC
Trastornos psiquiátricos				
Frecuentes	Trastornos del estado de ánimo	Trastornos del estado de ánimo Disminución de la libido	Trastornos del estado de ánimo Disminución de la libido	Trastornos del estado de ánimo Disminución de la libido
Poco frecuentes	Disminución de la libido			
Trastornos del Sistema nervioso				
Frecuentes	Cefalea	Cefalea	Cefalea	Cefalea
Trastornos vaculares				
Muy Frecuentes	Sofocos		Sofocos	Sofocos Hipertensión
Frecuentes		Sofocos	Hipertensión	
Poco frecuentes	Hipertensión	Hipertensión	Hipertensión	
Trastornos gastrointestinales				
Frecuentes		Náuseas/vómitos Dolor abdominal Localizado en la parte superior	Náuseas/vómitos Estreñimiento	Náuseas /vómitos
Poco Frecuentes	Dolor abdominal Localizado en la parte superior		Dolor abdominal Localizado en la parte superior	Estreñimiento

Trastornos hepatobiliares				
Frecuentes	Elevación de las enzimas hepáticas	Elevación de las enzimas hepáticas	Elevación de las enzimas hepáticas	Elevación de las enzimas hepáticas
Trastornos de las piel y del tejido subcutáneo				
Frecuentes	Hiperhidrosis	Hiperhidrosis Sudores nocturnos		
Poco frecuentes	Sudores nocturnos			Sudores nocturnos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Frecuentes	Artralgias	Disminución de la densidad mineral ósea	Artralgias Disminución de la densidad mineral ósea	Artralgias
Poco Frecuentes	Disminución de la Densidad mineral ósea			Disminución de la densidad mineral ósea
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
Frecuentes	Hemorragia vagina Dolor pélvico Cambio en el patrón de sangrado menstrual	Hemorragia vaginal Dolor pélvico	Hemorragia vaginal Dolor pélvico Sequedad vulvovaginal	Hemorragia vaginal Dolor pélvico Cambio en el patrón de sangrado menstrual
Poco frecuentes	Sequedad vulvovaginal	Sequedad vulvovaginal Cambio en el patrón de Sangrado menstrual	Cambio en el patrón de sangrado menstrual	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				

Frecuentes	Astenia			
Poco Frecuentes			Astenia	Astenia

THC: comprimido con 1 mg de estradiol y 0,5 mg de acetato de noretisterona una vez al día



Tabla A5. Proporción de pacientes con cambios en la DMO de la columna lumbar respecto al valor basal > 3 % y > 8 % a las 24 semanas y a las 52 semanas de tratamiento en los estudios PRIMROSE 1 y 2

	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg con THC	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg con THC
24 semanas de tratamiento				
Porcentaje de pacientes (%) con CrMB de la DMO > 3 % / > 8 %	36 / 3	20 / 0	55 / 4	26 / 1
52 semanas de tratamiento				
Porcentaje de pacientes (%) con CrMB de la DMO > 3 % / > 8 %	38 / 7	16 / 0	*	27 / 1

THC: comprimido con 1 mg de estradiol y 0,5 mg de acetato de noretisterona una vez al día

CrMB: cambio respecto al momento basal

* Linzagolix 200 mg se estudió durante un máximo de 6 meses

Referencias

1. Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1344–1355.
2. Ulin M, Ali M, Chaudhry ZT, Al-Hendy A, Yang Q. Uterine fibroids in menopause and perimenopause. *Menopause*. 2020 Feb;27(2):238-242. doi: 10.1097/GME.0000000000001438. PMID: 31834160; PMCID: PMC6994343.
3. Fuldeore MJ, Soliman AM. Patient-reported prevalence and symptomatic burden of uterine fibroids among women in the United States: findings from a cross-sectional survey analysis. *Int J Womens Health*. 2017;9:403-11
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol*. 2008; 112(2 Pt 1): 387–400
5. EPAR Yselti®. Procedure No. EMEA/H/C/005442/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yselti-epar-public-assessment-report_en.pdf (Acceso: Septiembre 2023).
6. NICE guideline [NG88]. Heavy menstrual bleeding: assessment and management, 2018 (Last updated: 24 May 2021). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549>
7. Rocca ML, Palumbo AR, Lico D, Fiorenza A, Bitonti G, D'Agostino S, et al. Relugolix for the treatment of uterine fibroids. *Expert Opin Pharmacother*. octubre de 2020;21(14):1667-74.
8. Marret H, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun JL, De Jesus I, Derrien J, Giraudet G, Kahn V, Koskas M, Legendre G, Lucot JP, Niro J, Panel P, Pelage JP, Fernandez H; CNGOF (French College of Gynecology and Obstetrics). Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012 Dec;165(2):156-64. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.07.030. Epub 2012 Aug 29. PMID: 22939241.
9. Ficha Técnica de Yselti®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211606001/FT_1211606001.html#5 [Acceso Septiembre 2023]
10. M. Goitia *, M. Andres, L. Aquesolo et al. Tratamiento médico de los miomas uterinos. Del presente al futuro. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia* 50 (2023) 100845
11. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Jordan V. Progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001016.pub3>. CD001016.
12. Jensen JT, Parke S, Mellinger U, MacHlitt A, Fraser IS. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011;117:777---87
13. Fraser IS, Römer T, Parke S, Zeun S, Mellinger U, MacHlitt A, et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: A randomized, double-blind phase III trial. *Hum Reprod*. 2011;26:2698---708.
14. Ficha Técnica de Esmya®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/12750001/FT_12750001.html
15. Rabiya Niaz, M. Saeed, H. Khan eEfficacy and Safety of Oral GnRh Antagonists in Patients With Uterine Fibroids: A Systematic Review, *Journal of Obstetrics and Gynecology of Canada*, Vol 44, Issue 12, P1279-1288, Dec 2022
16. Archer D, Stewart E, Jain R, et al. : Elagolix for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids: results from a phase 2a proof-of-concept study. *Fertil Steril* 2017; 108(1): 152–60.
17. 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(4): 328–40.
18. Venturella R, Al-Hendy A, Lukes A, Kang J, McKain L, Stewart E: Relugolix combination therapy significantly reduced menstrual blood loss with first treatment cycle in women with heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids: results from the liberty phase 3 program. *Fertil Steril* 2020; 114(3): 0015–0282.e85.
19. Prof Jacques Donnez, MD *, Prof Hugh S Taylor, MD *, Prof Elizabeth A Stewart, MD, Linda Bradley, MD, Prof Erica Marsh, MD, Prof David Archer, MD et al. Linzagolix with and without hormonal add-back therapy for the treatment of symptomatic uterine

fibroids: two randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet*, Volume 400, Issue 10356, P896-907, September 17, 2022.

20. EPAR Ryeqo®. Procedure No. EMEA/H/C/005267/0000. Disponible en:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ryeqo-epar-public-assessment-report_en.pdf

21. Al-Hendy A, Venturella R, Arjona Ferreira JC, Li Y, Soulban G, Wagman RB, Lukes AS. Estudio aleatorizado de retiro LIBERTY: terapia combinada con relugolix para el sangrado menstrual abundante asociado con miomas uterinos. *Am J Obstet Gynecol*. Diciembre de 2023; 229(6):662.e1-662.e25. doi: 10.1016/j.ajog.2023.08.030. Epub 2 de septiembre de 2023. PMID: 37666383.

22. Neblett, Michael F. II MD; Stewart, Elizabeth A. MD et al. Oral Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonists for the Treatment of Uterine Leiomyomas. *Obstetrics and Gynecology*, 141(5):p 901-910, mayo de 2023. | DOI: 10.1097/AOG.0000000000005145

23. NICE Guideline: Relugolix–estradiol–norethisterone acetate for treating moderate to severe symptoms of uterine fibroids. Technology appraisal guidance Published: 19 October 2022 www.nice.org.uk/guidance/ta832

24. Obianuju Sandra Madueke-Laveaux, M.D., M.PH, Michal Ciebiera, MD, Ph.D y Ayman Al-Hendy, MD, Ph.D. Análogos de la GnRH para el tratamiento del sangrado menstrual abundante asociado con los fibromas uterinos. *Fertil Steril Rep®* Vol. 4, No. 2S, June 2023