

Linzagolix en MIOMAS UTERINOS



Aníbal Nieto Díaz

TRATAMIENTO Médico

Retos en el tratamiento

- Alivio de la sintomatología
 - Reducción mantenida del tamaño del mioma
 - Preservación de la fertilidad (si deseo de la paciente)
- Otros
- Prevenir recidivas tras cirugía
 - Posponer cirugía



Menor daño posible

Tratamiento Médico del mioma: Antagonistas de la GnRH



Drug class	Mechanism of action	Advantages	Disadvantages
GnRH antagonists	Rapid binding to the GnRH receptor, blocking endogenous GnRH activity, and directly suppressing LH and FSH production	<ul style="list-style-type: none">• Oral route of administration• Possibility of multiple doses for each drug (low and high dose) with or without ABT.• Avoidance of the initial flare of GnRH agonists• Lower hypoestrogenic impact than GnRH agonists	<ul style="list-style-type: none">• Expensive• ABT necessary for alleviating hypoestrogenic- related AEs (i.e., hot flushes, mood swings, vaginal dryness, decreased libido, sleep disturbances), particularly if they are given at higher dose for long period• The need of a concomitant reliable form of birth control is controversial

Tratamiento Médico del mioma

- Antagonistas de la GnRH:



- Linzagolix VO + - Terapia complementaria (add back) con estrógenos y gestágenos.

Linzagolix



(Eficacia y seguridad)

The first GnRH antagonist approved by EMA at multiple doses (100-200 mg) with or without Add Back Therapy for treating moderate-to-severe symptoms related to uterine fibroids.

Antagonista no peptídico con efecto dosis dependiente

Preparaciones disponibles en mercado español:

-LGX 100 mg VO

-LGX 200 mg VO

Estudios PRIMROSE y EDELWEISS

Articles
THELANCET-D-22-02627R1
S0140-6736(22)01475-1
Embargo: [add date when known]
Doctopic: Primary Research

Asma'a A



Linzagolix with and without hormonal add-back therapy for the treatment of symptomatic uterine fibroids: two randomised, placebo-controlled, phase 3 trials

Jacques Donnez^{1,2,*}, Hugh S Taylor³, Elizabeth A Stewart, Linda Bradley, Erica Marsh, David Archer, Ayman Al-Hendy, Felice Petraglia, Nelson Watts, Jean-Pierre Gotteland, Elke Bestel, Paul Terrill, Ernest Loumaye, Andrew Humberstone, Elizabeth Garner



Human Reproduction, 2024, 39(6), 1208–1221
<https://doi.org/10.1093/humrep/deae076>
Advance Access Publication Date: April 22, 2024
Original Article

Gynaecology

Linzagolix therapy versus a placebo in patients with endometriosis-associated pain: a prospective, randomized, double-blind, Phase 3 study (EDELWEISS 3)

Jacques Donnez^{1,2,*}, Christian Becker³, Hugh Taylor⁴, Francisco Carmona Herrera⁵, Olivier Donnez⁶, Andrew Horne⁷, Maciej Panzkowski⁸, Felice Petraglia⁹, Stefan P. Renner¹⁰, Amisha Patel¹¹, Mitra Bholell¹¹, Elke Bestel¹¹, and Marie-Madeleine Dolmans^{12,13}

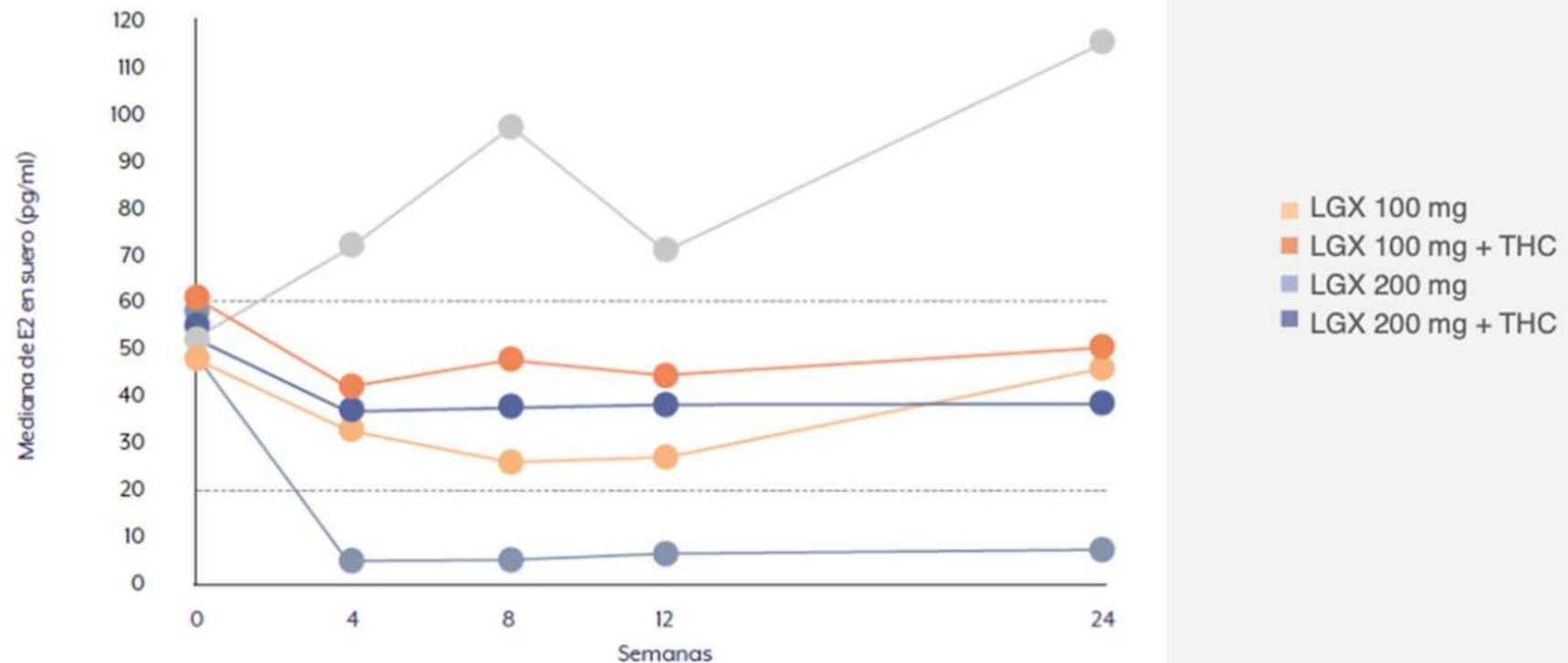


Linzagolix: RANGO ÓPTIMO



PRIMROSE 2 (Europa)*

Concentración de E2 en suero a lo largo de 24 semanas.



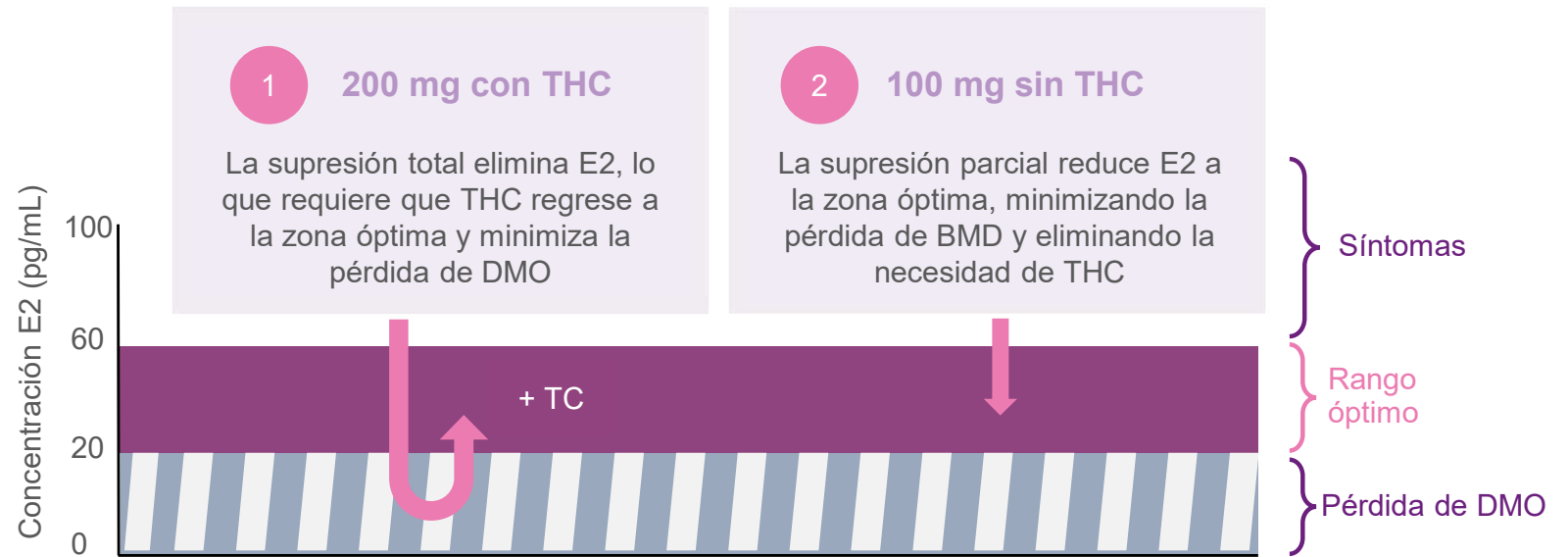
1. Donnez J et al. Lancet 2022; 400: 896-907.

THC: tratamiento hormonal complementario

Supresión completa: E2 <20 pg/ml
Supresión parcial: E2 20-60 pg/ml

La teoría del umbral de E2 en mujeres con miomas.

THC: Terapia hormonal complementaria
DMO: Densidad mineral ósea
E2: Estradiol



Linzagolix: Eficacia y Seguridad

Estudios superados para salir al mercado:

"Primrose study"



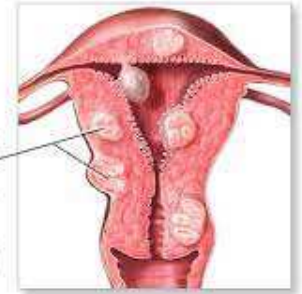
Dos ensayos de fase 3 aleatorizados, controlados con placebo

- Donnez J, et al.: Lancet 2022; 400: 896-907.

Linzagolix: "Primrose study"

(>1.100 pacientes, 1 año y medio de seguimiento)

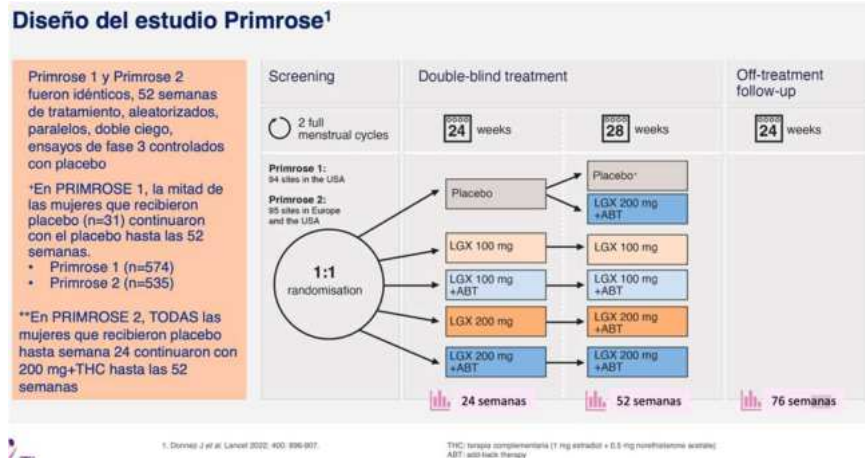
Los tumores fibroides se pueden presentar en varias áreas del útero



Linzagolix: Estudios clínicos en miomas uterinos (Fase III y estudios de extensión)

Estudio	Diseño	Dosis investigadas	Estado
PRIMROSE 1 (EEUU)	Estudio de fase 3 que investiga la eficacia y seguridad de Linzagolix solo y en combinación con THC para el tratamiento del sangrado menstrual abundante asociado con miomas uterinos	100 mg, 100 mg + THC, 200 mg, 200 mg + THC, placebo, durante 12 meses	Terminado Positivo
PRIMROSE 2 (EEUU/UE)			Terminado Positivo
PRIMROSE 3	Estudio de seguimiento a largo plazo para evaluar la DMO en sujetos con miomas uterinos que completaron PRIMROSE 1 o PRIMROSE 2	Sin tratamiento	Terminado

Estudio Primrose



Intervención: Placebo vs LGX

Evaluación al 6° mes y al año de tto, más seguimiento 6 meses sin tto

4 grupos de tto

LGX: 2 dosis con o sin Terapia Complementaria (TC)
Add Back con estrógenos y gestágenos:

Objetivo principal (Eficacia)

Pérdida menstrual ≤ 80 mL



y

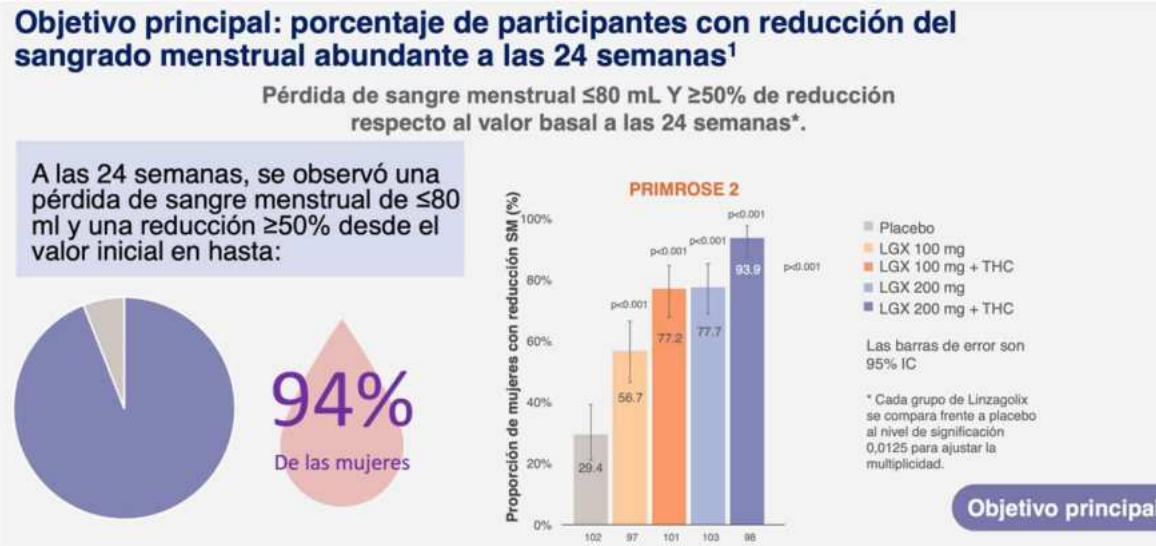
Reducción del $\geq 50\%$ del sangrado menstrual

Respecto al valor basal

En la semana 24 postratamiento (6^omes)

Eficacia a los 6 meses

Objetivo principal



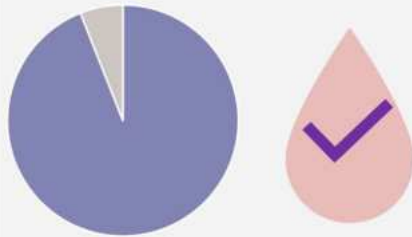
94% -57% de mujeres tratadas: ÉXITO

Eficacia al año: S.MENSTRUAL

Proporción de mujeres con SM reducido a las 52 semanas¹

Reducción del sangrado menstrual a las 52 semanas

A las 52 semanas, los buenos resultados se mantienen incluso mejorando las tasas en algunos de los grupos.

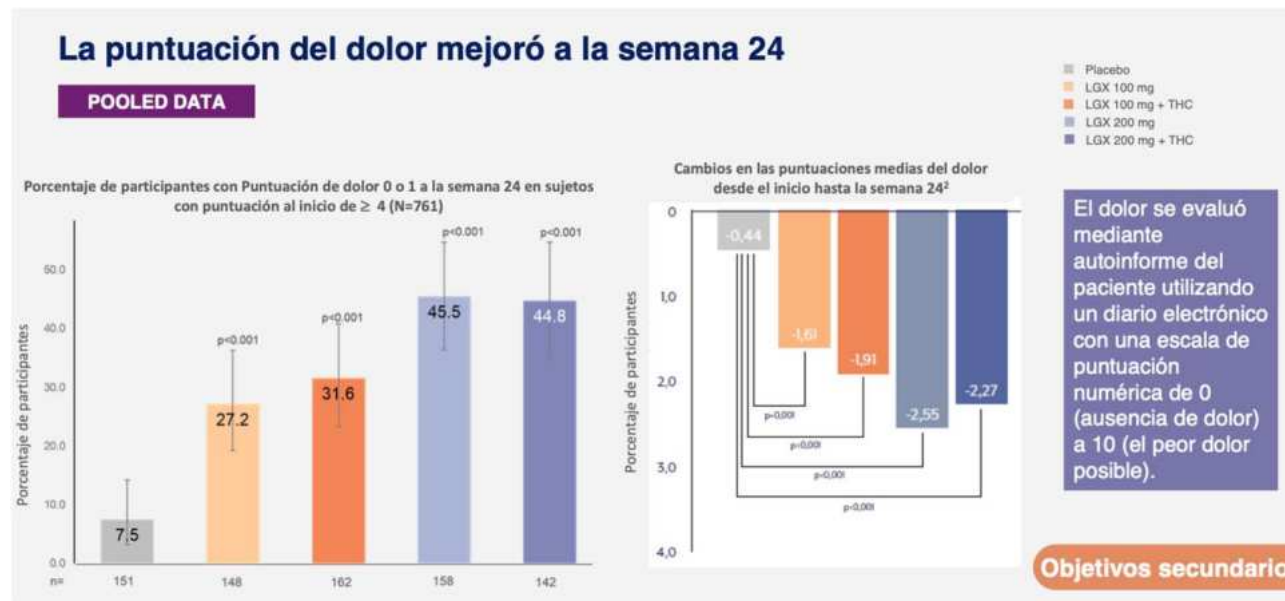


Objetivo principal

REDUCCIÓN SIGNIFICATIVA DEL SM
Y MANTENIDA/SUPERADA AL AÑO

Eficacia al 6^o mes

Objetivos secundarios: DOLOR



MEJORÍA SIGNIFICATIVA DEL DOLOR

Eficacia al 6^o mes

Objetivos secundarios

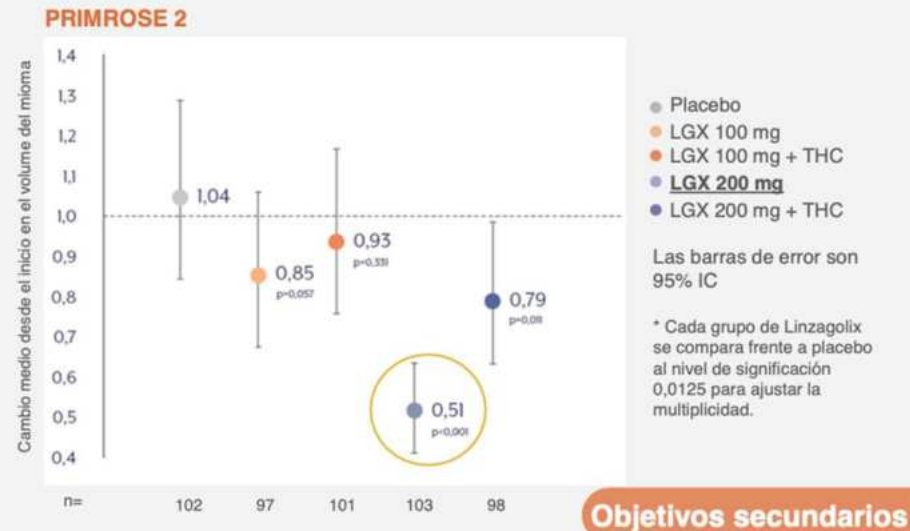
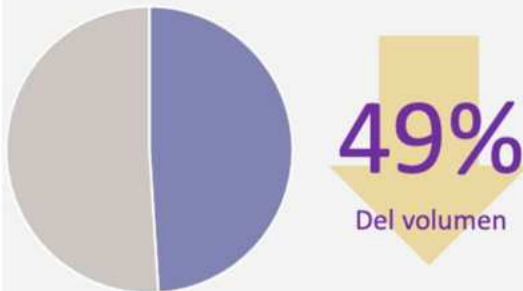


VOLUMEN DEL MIOMA

Cambios en el volumen del mioma a las 24 semanas¹

Variación media en el volumen del mioma a las 24 semanas

A las 24 semanas, la reducción media del volumen del mioma fue de hasta un:



REDUCCIÓN SIGNIFICATIVA DEL VOLUMEN

Reducción volumen



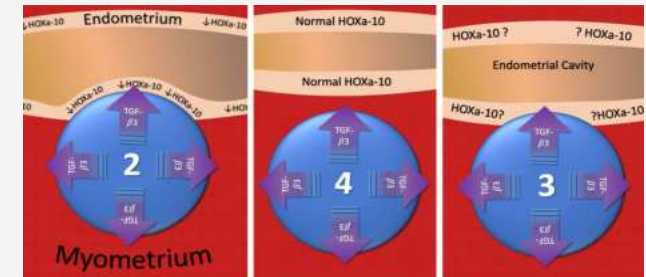
Situaciones clínicas en las que se puede desear una reducción de volumen.

1) SÍNTOMAS POR EFECTO MASA:

- Presión y/o dolor pélvico
- Síntomas urinarios, intestinales o ureterales.
- Compresión venosa.

2) INFERTILIDAD RELACIONADA CON MIOMA INTRAMURAL

3) CUANDO SE ASOCIA CON ADENOMIOSIS DIFUSA

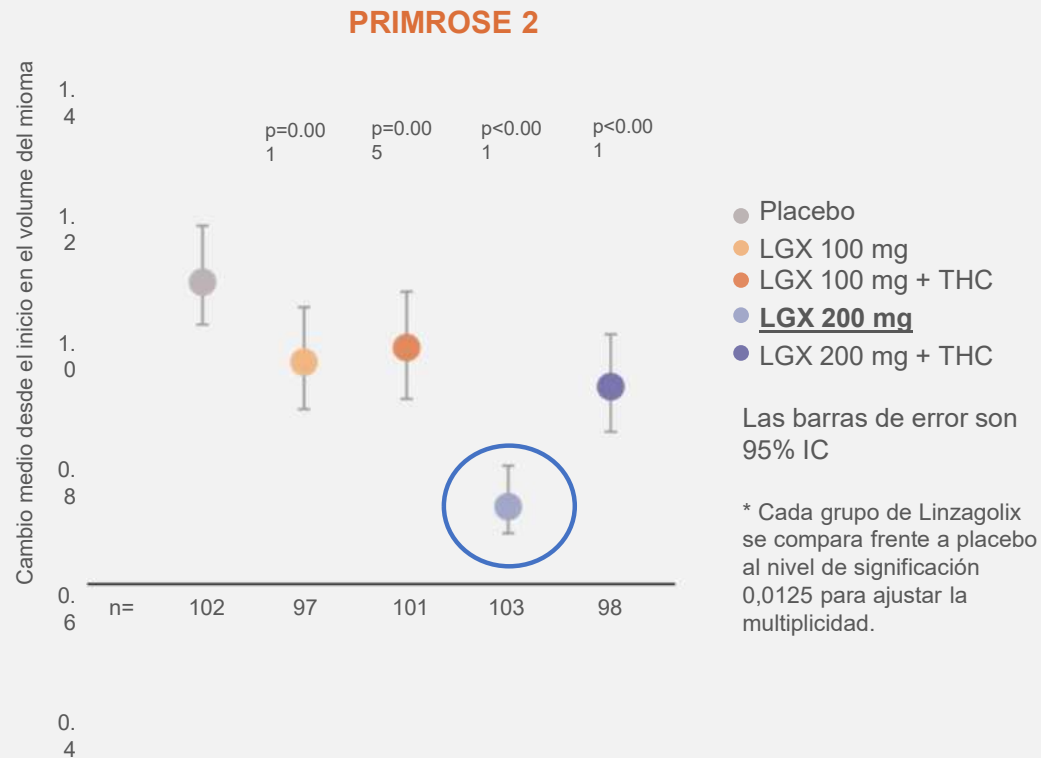


Intramural myomas more than 3–4 centimeters should be surgically removed before in vitro fertilization

Marie-Madeleine Dolmans, M.D., Ph.D.,^{1*} Keith Haavzon, M.D.,^{2*} Wenjia Zhang, M.D.,^{3*} Staphan Gordts, M.D.,^{4*} Marjolien G. Schroyck, M.D.,^{5*} Elizabeth A. Stewart, M.D.,^{6*} Stephanie Bourdon, M.D., Ph.D.,^{7*} Pietro Santulli, M.D., Ph.D.,^{8*} and Jacques Donnez, M.D., Ph.D.^{9*}

Cambios en el volumen uterino a las 24 semanas

OBJETIVO SECUNDARIO



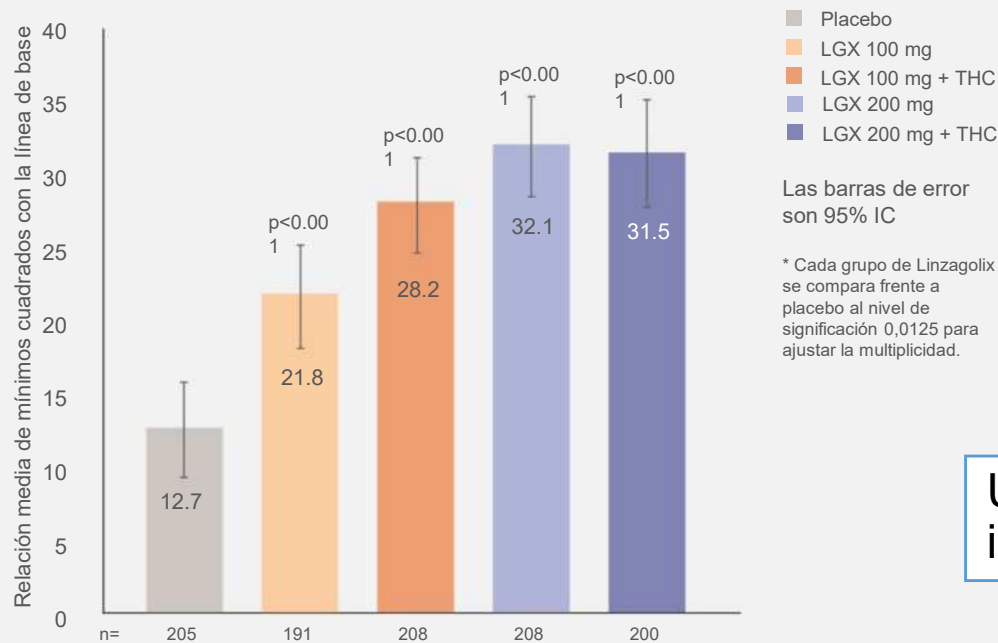
1. Adapted from figure 2 and table S6 of Donnez J *et al.* Lancet 2022; 400: 896-907.

Reducción 43%

Puntuación total de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en la semana 24 (6° mes)

Objetivo secundario

POOLED DATA



Consta de dos partes:

- una puntuación de gravedad de los síntomas.
- una puntuación total de la **calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)**.

Puntuación inicial media (DE) 40,3 (21,7)

Unas puntuaciones de CVRS más altas indican una mejor calidad de vida.

Todas las dosis de Linzagolix mostraron una puntuación significativamente superior a la del placebo en la semana 24.

SEGURIDAD

Cambios en la DMO

Descenso peligroso (mayor 3%) solo en LGX 200mg sin TC

<u>% Cambio en la DMO en la columna lumbar</u>		
	Semana 24	Semana 52
Tratamiento	Primrose 2	Primrose 2
Placebo	+0.5%	–
LGX 100mg	-2.1%	-2.4%
LGX 100mg + TC	-1.4%	-1.5%
LGX 200mg	-4.1%, -3,1% (P)	–
LGX 200mg + TC	-1.4%	-2.0%

Dosis de 200mg sin TC:
55% de pacientes tuvieron
reducción de más del 3% de DMO

TC: terapia complementaria
DMO: densidad mineral ósea
RIQ: rango intercuartílico
LGX: linzagolix

LGX 200mg sin TC: Máximo 6 meses

SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

Evento	PRIMROSE 1					Total n=526	PRIMROSE 2					Total n=511
	Plac ebo n=104	LGX 100 mg n=100	LGX 100 mg + THC n=109	LGX 200 mg n=106	LGX 200 mg + THC n=107		Plac ebo n=105	LGX 100 mg n=99	LGX 100 mg + THC n=102	LGX 200 mg n=104	LGX 200 mg + THC n=101	
Cualquier EA	53.8%	65.0%	56.9%	67.0%	58.9%	60.3%	44.8%	50.5%	44.1%	59.6%	51.5%	50.1%
EA que conducen a suspensión permanente	9.6%	7.0%	9.2%	10.4%	9.3%	9.1%	6.7%	7.1%	6.9%	10.6%	6.9%	7.6%
EA importante	1.9%	3.0%	0.0	0.0	2.8%	1.5%	1.9%	1.0%	4.9%	1.0%	1.0%	2.0%
EA grave	6.7%	5.0%	2.8%	7.5%	2.8%	4.9%	3.8%	5.1%	5.9%	6.7%	3.0%	4.9%
Eventos adversos que ocurren en >5% de las mujeres												
Sofocos	6.7%	6.0%	2.8%	34.9%	6.5%	11.4%	3.8%	14.1%	7.8%	31.7%	12.9%	14.1%
Cefalea	5.8%	8.0%	5.5%	10.4%	8.4%	7.6%	5.7%	4.0%	4.9%	13.5%	6.9%	7.0%

Sofocos

Cefaleas

Sofocos al 6° mes. 14% de pacientes

1. Adapted from: Donnez J *et al.* Lancet 2022; 400: 896-907. Appendix 1, Table S3.

Eficacia demostrada: Linzagolix.....RESUMEN

Sangrado (>90%)



Tamaño



Dolor
Disminución

Mejoría
Calidad de Vida

Beneficios de Linzagolix



No tiene efecto inicial 'flare effect' observado con los agonistas de GnRH.¹



Aporta un tratamiento individualizado para mujeres que tienen contraindicación de THC.¹



Reduce de forma significativa el volumen de los miomas (200mg sin THC).¹

1. Donnez J *et al.* Lancet 2022; 400: 896-907

GnRH: Gonadotropin-releasing hormone
THC: terapia hormonal complementaria

Beneficios de Linzagolix 100mg



Única formulación que se puede mantener a largo plazo sin necesidad de THC.¹



Capaz de suprimir parcialmente la dosis de E2, manteniendo un rango óptimo.¹

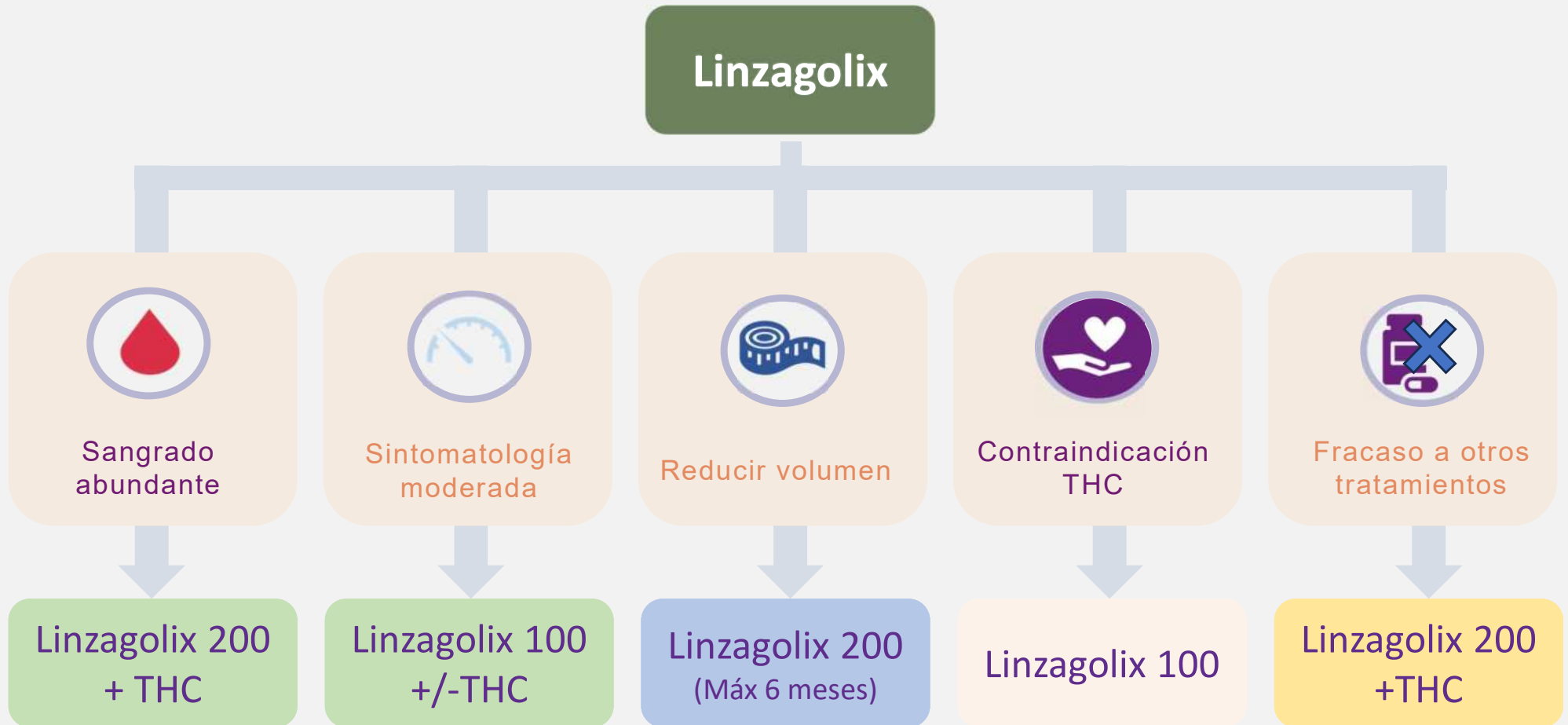


Menos efectos adversos que con una supresión total.¹

1. Donnez J *et al.* Lancet 2022; 400: 896-907

GnRH: Gonadotropin-releasing hormone
THC: terapia hormonal complementaria

Mensaje final: Adaptación a cada perfil de paciente.



THC: Terapia hormonal complementaria



It is all....

MUCHAS GRACIAS



A. Nieto, 2025