INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-385/V1/07082025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de linzagolix colina (Yselty®) en mujeres adultas en edad reproductiva para el tratamiento sintomático de la endometriosis en mujeres con antecedentes de tratamiento médico o quirúrgico previo de endometriosis

Fecha de publicación: 07 de agosto de 2025

Índice

Introducción 1
Linzagolix colina (Yselty®) 2
Farmacología 3
Eficacia 3
Estudios EDELWEISS-3 y EDELWEISS-6 3
Seguridad 6
Discusión 8
Conclusión 12
Grupo de expertos 13
Anexo 14
Referencias 17

Introducción

La endometriosis es una enfermedad crónica e inflamatoria asociada a dolor pélvico e infertilidad caracterizada por lesiones extrauterinas de tejido similar al endometrio (1–3). Afecta a entre un 10 y un 15 % de las mujeres en edad reproductiva, lo que se traduce en más de 2 millones de mujeres en España, 14 millones en Europa y 176 millones en todo el mundo (4,5).

La endometriosis es una enfermedad hormonodependiente. La proliferación de las lesiones endometriósicas (también denominadas implantes) requiere estradiol. Como resultado, el tejido endometriósico puede crecer y sangrar como lo hace el revestimiento uterino durante el ciclo menstrual. En comparación con el endometrio normal, los implantes endometriósicos se caracterizan por la sobreproducción de prostaglandinas, estrógenos y citocinas, que favorecen la implantación del endometrio ectópico. Además, los implantes tienen vías de síntesis de estrógenos reguladas al alza. Aparte de receptores para estrógenos, se han encontrado receptores de progesterona y andrógenos en el tejido endometriósico, aunque en menor cantidad que en el tejido endometrial (6). El sangrado, la inflamación y las cicatrices asociadas a las lesiones endometriósicas pueden causar dolor. Lo más habitual es que el dolor se produzca con la

menstruación (dismenorrea), entre menstruaciones o dolor pélvico no menstrual (DPNM) y/o con las relaciones sexuales. Los síntomas suelen ser sangrados abundantes y/o irregulares, trastornos intestinales, trastornos urinarios, cansancio o fatiga crónica (1,6).

El tratamiento de la endometriosis depende de la extensión de la enfermedad, de sus síntomas, de la voluntad de embarazo y edad de las pacientes y, de los tratamientos previos. La endometriosis se puede tratar con medicamentos, cirugía o ambos. Además, los síntomas de la endometriosis pueden tener un profundo impacto emocional y por ello es importante el soporte psico-emocional. El ejercicio y la rehabilitación-fisioterapia también pueden tener un papel relevante como terapias complementarias (7).

La terapia médica se puede dividir en tratamiento con fármacos antiinflamatorios (AINES por lo general) y tratamientos hormonales (1,8). La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE, por sus siglas en inglés) recomienda ofrecer AINEs u otros analgésicos solos o en combinación con terapia hormonal para reducir el dolor asociado a endometriosis. El objetivo del tratamiento hormonal es generar amenorrea y suprimir la ovulación, disminuir la frecuencia de la menstruación y la cantidad de flujo menstrual. De esta manera, al inducir el reposo del tejido endometriósico, disminuye la respuesta inflamatoria y los síntomas dolorosos asociados a la enfermedad. Respecto a la terapia hormonal, los tratamientos más prescritos para la endometriosis incluyen fármacos que modifican el entorno hormonal, ya sea suprimiendo la actividad ovárica o actuando directamente sobre los receptores de esteroides y las enzimas que se encuentran en las lesiones. Entre ellos se incluyen progestágenos (orales o sistemas de implantación como el sistema intrauterino de levonorgestrel (LNG-IUS)), anticonceptivos orales combinados, los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), los antagonistas de la GnRH, el danazol y los inhibidores de la aromatasa (IA) (1,8). Todos estos a excepción de los IA cuyo uso se encuentra ampliamente cuestionado en la literatura científica, producen una reducción clínicamente significativa del dolor en comparación con placebo y la magnitud de este efecto parece ser similar en todos ellos (9). En general, estas terapias se consideran efectivas en el tratamiento del dolor (aunque con recurrencias si se interrumpe), pero no hay fármacos efectivos en la eliminación definitiva de la endometriosis, ya que son tratamientos sintomatológicos. Además, ningún tratamiento por sí solo ha demostrado una superioridad clara. Las decisiones sobre el tratamiento hormonal deben considerar las preferencias y la tolerabilidad de la paciente (7).

El tratamiento quirúrgico se recomienda en caso de dolor persistente o invalidante a pesar de tratamiento médico, contraindicaciones o rechazo al tratamiento farmacológico, necesidad de un diagnóstico tisular de endometriosis, exclusión de malignidad de una masa anexial, afectación extensa (obstrucción intestinal, ureteral, o lesión de nervio pélvico, etc.) o con el fin de preservar la fertilidad, en endometriosis moderada o grave que distorsiona la anatomía (10). No obstante, en ocasiones, las lesiones endometriósicas pueden volver a aparecer después de la cirugía. La tasa de recidiva de la endometriosis es impredecible, pero suele oscilar entre el 5 y el 20% anual (6). Además, la cirugía en sí misma puede resultar en la formación de adherencias que también contribuirán al dolor experimentado por las pacientes. Por lo tanto, dado que la cirugía no está exenta de complicaciones, siempre que sea adecuado se recomienda optar por un tratamiento farmacológico previamente (11).

Linzagolix colina (Yselty®)

Linzagolix colina (Yselty ®) ha sido autorizado para una nueva indicación en mujeres adultas en edad reproductiva para el tratamiento sintomático de la endometriosis en mujeres con antecedentes de tratamiento médico o quirúrgico previo en endometriosis (10,12).

Linzagolix colina para el tratamiento de la endometriosis debe tomarse 200 mg una vez al día (oral) con tratamiento hormonal complementario (estradiol 1 mg y acetato de noretisterona 0,5 mg). Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento con linzagolix colina. El tratamiento con linzagolix colina lo debe iniciar y supervisar un médico con experiencia en el diagnóstico del tratamiento de la endometriosis. Es preferible empezar el tratamiento durante la

primera semana del ciclo menstrual y se debe tomar una vez al día de forma continua. En pacientes con factores de riesgo de osteoporosis o pérdida ósea, se recomienda realizar una exploración mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA). Se puede tomar sin interrupción. Se recomienda realizar una exploración mediante DXA tras 1 año de tratamiento en todas las mujeres, y en adelante es necesario el control periódico de la densidad mineral ósea (DMO). Linzagolix colina se presenta como comprimidos recubiertos con película (12).

Farmacología

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, modulando así el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

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 (12).

Eficacia (10,12)

La eficacia de linzagolix colina en mujeres adultas en edad reproductiva para el tratamiento sintomático de la endometriosis en mujeres con antecedentes de tratamiento médico o quirúrgico previo en endometriosis se evaluó en el ensayo clínico (EC) pivotal EDELWEISS-3 (NTC 03992846; EudraCT Number: 2019-000283-26) (13) y el EC de extensión EDELWEISS-6 (NCT04335591; EudraCT Number: 2019-002410-39) (14).

Estudios EDELWEISS-3 y EDELWEISS-6

El EC EDELWEISS-3, es un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo, donde se evaluó la eficacia y seguridad de linzagolix (LGX) 75 mg solo, y de LGX 200 mg con terapia hormonal complementaria (THC) compuesta por, estradiol (E2) 1 mg y acetato de noretisterona (NETA) 0,5 mg.

Un total de 486 pacientes fueron aleatorizadas en tres grupos (1:1:1) no estratificados: placebo (n = 162), LGX 75 mg (n = 160) y LGX 200 mg + THC (n = 162). El estudio se llevó a cabo en un periodo de tratamiento de 6 meses. Las pacientes que completaran el periodo de tratamiento podían ser elegidas para entrar en el estudio de extensión EDELWEISS-6 para completar otros 6 meses de tratamiento. EDELWEISS-6, es un estudio de extensión, en el que participaron 356 pacientes (1:1). Las pacientes que recibieron placebo en el primer periodo de tratamiento se les aleatorizó a uno de los dos tratamientos en estudio (LGX 75 mg o LGX 200 mg + THC), las pacientes que ya estaban recibiendo alguno de los tratamientos en estudio (LGX 75 mg o LGX 200 mg + THC) continuaron con el mismo que ya estaban recibiendo.

Los criterios de inclusión más relevantes fueron: mujeres entre 18 y 49 años (ambos inclusive); mujeres con un diagnóstico quirúrgico reciente y, si estuviera disponible, un diagnóstico histológico confirmado de endometriosis pélvica con dolor moderado a intenso asociado a endometriosis, definida como una puntuación de al menos 2 para dismenorrea y de al menos 2 para dolor pélvico no menstrual (DPNM) durante el mes previo, evaluada mediante la escala modificada de Biberoglu y Behrman (mB&B); para cada uno de los dos ciclos menstruales durante la evaluación, la paciente debía tener un dolor pélvico general medio de al menos 4 (en la escala de valoración numérica (NRS) de 0 a 10) durante los 5 días con la puntuación más alta para cada ciclo, al menos 2 días con dolor moderado o severo en la escala de calificación verbal (VRS) de 0 a 3 para dolor pélvico durante los días de sangrado uterino y al menos 2 días con dolor moderado o severo en la VRS de 0 a 3 para dolor pélvico durante los días sin sangrado uterino.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes sometidas a ablación endometrial que resultara en amenorrea, histerectomía, ooforectomía bilateral o cualquier cirugía intervencionista para la endometriosis en los dos meses previos a la selección; pacientes con tratamiento de glucocorticoides sistémicos para enfermedades crónicas; pacientes con

riesgo significativo de osteoporosis o antecedentes de osteoporosis u otra enfermedad ósea metabólica; historial de fracasos previos con tratamiento para endometriosis con análogos de GnRH, cualquier contraindicación de THC (E2/NETA) o la administración de tratamientos específicos en un periodo determinado antes de la selección, como anatagonistas de GnRH (≤ 3 meses), inyecciones/depots de agonistas GnRH (≤ 3 meses y 6 meses), anticonceptivos orales (≤ 1 mes), moduladores selectivos del receptor de progesterona (SPRM) (≤ 3 meses) y tratamientos agudos de glucocorticoides sistémicos (≤ 1 meses); y pacientes embarazadas, en período de lactancia o que tengan previsto quedarse embarazada durante el periodo de tratamiento del estudio y pacientes que se encontraban a menos de 6 meses posparto o a menos de 3 meses después de un aborto espontáneo o inducido.

El objetivo principal del estudio fue demostrar la eficacia y seguridad de LGX administrado por vía oral una vez al día durante 3 meses en una dosis de 75 mg solo o, de 200 mg en combinación con THC (E2 1 mg / NETA 0,5 mg) versus placebo, durante el tratamiento aleatorizado, en el manejo del dolor asociado a endometriosis de moderado a severo en mujeres con endometriosis confirmada quirúrgicamente.

Los criterios de valoración de eficacia co-primarios fueron:

- Tasa de respuesta a dismenorrea: porcentaje de pacientes con una reducción clínicamente significativa desde el inicio hasta la visita del mes 3 (últimos 28 días anteriores a la visita) en la evaluación media de dismenorrea sin aumento del uso de analgésicos. La reducción significativa se estableció como una reducción de 1,1 en la escala de calificación verbal (VRS) de 4 puntos utilizando un diario electrónico (eDiary).
- Tasa de respuesta a DPNM: porcentaje de pacientes con una reducción clínicamente significativa desde el inicio hasta la visita del mes 3 (últimos 28 días anteriores a la visita) en la evaluación media de DPNM sin aumento del uso de analgésicos. La reducción significativa se estableció como una disminución en la puntuación del dolor de 0,8 medida en una escala de calificación verbal (VRS) de 4 puntos utilizando eDiary.

Criterios de valoración de eficacia secundarios en el orden en el que se evaluaron:

1. Cambio desde el inicio hasta el mes 6 en dismenorrea (VRS): Meaningful Clinical Threshold (MCT) = -1,25
2. Cambio desde el inicio hasta el mes 6 en DPNM (VRS): MCT = -0,85
3. Cambio desde el inicio hasta el mes 6 en disquecia (NRS): MCT = -1,5
4. Cambio desde el inicio hasta el mes 6 en dolor pélvico general (NRS): MCT = -2,7
5. Cambio desde el inicio hasta el mes 6 en la interferencia del dolor con la capacidad para realizar actividades cotidianas, medida mediante la dimensión de dolor del Perfil de Salud de la Endometriosis-30 (EHP-30): MCT = -28
6. Cambio desde el inicio hasta el mes 6 en dispareunia (VRS): MCT = -0,9
7. Ausencia de analgésicos para dolor asociado a endometriosis durante las 4 semanas anteriores al mes 6.
8. Ausencia de opiáceos para el dolor asociado a endometriosis durante las 4 semanas anteriores al mes 6.

Resultados EDELWEISS-3

Un total de 486 pacientes fueron seleccionadas para el estudio, 162 recibieron placebo, 160 LGX 75 mg sin THC y 162 LGX 200 mg + THC (E2 1 mg/ NETA 0,5 mg). Antes de comenzar el tratamiento, 2 pacientes del brazo LGX 75 mg discontinuaron el tratamiento debido a desviaciones del protocolo, por lo que un total de 484 pacientes se tuvieron en cuenta para el análisis principal.

Las características demográficas basales estaban equilibradas entre los brazos de tratamiento. La edad media de la población fue de 34,9 años para aquellas que recibieron placebo, 35,1 años las del brazo que recibió LGX 75 mg y 34,6

años las pacientes del brazo LGX 200 mg + THC. Con respecto a la raza de las participantes el 98,6 % eran de raza blanca. El peso medio fue de 66,42 kg. El Índice de Masa Corporal (IMC) también estaba equilibrado entre los grupos de tratamiento con 24,14 kg/m^2 en el brazo placebo, 24,60 kg/m^2 en el brazo LGX 75 mg y 24,09 kg/m^2 en el brazo LGX 200 mg + THC. En cuanto a las características basales con respecto a la enfermedad estaban equilibradas entre los brazos de tratamiento, tanto en dismenorrea, DPNM o el uso de analgésicos durante los días de sangrado o, el porcentaje de pacientes con dispareunia, disquecia y disuria entre las pacientes de los distintos tratamientos. Las características demográficas basales en EDELWEISS-6 estaban equilibradas y fueron muy parecidas a las de EDELWEISS-3. La edad media fue de 34,8 años, la mayoría de raza blanca (98,6 %), y el peso medio fue de 67 kg con un IMC medio de 24,25 kg/m^2.

Resultados de las variables co-primarias a los 3 meses (EDELWEISS-3):

A partir del análisis de regresión logística, el porcentaje estimado de respondedores fue:

• Dismenorrea: 72,9 % (IC 95 %: 65,3 a 79,4) para LGX 200 + THC en comparación con el 23,5 % (IC 95 %: 17,5 a 30,7) en el grupo placebo, con un OR de 8,80 (IC 97,5 %: 4,86 a 15,91) y un valor p del efecto del tratamiento corregido por Bonferroni <0,001 (figura 1).

• DPNM: 47,3 % (IC del 95 %: 39,5; 55,3) para LGX 200 + THC en comparación con el 30,9 % (IC del 95 %: 24,1; 38,6) en el grupo placebo, con un OR de 2,01 (IC del 97,5 %: 1,18; 3,42) y un valor p del efecto del tratamiento corregido por Bonferroni de 0,007 (figura 2).

El tratamiento con la dosis de 75 mg logró una reducción estadísticamente significativa de la dismenorrea, pero no del DPNM a los 3 meses. Por lo tanto, la dosis de 75 mg de linzagolix no se propone para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis.

Resultados variables secundarias a los 6 meses (EDELWEISS-3):

La proporción de pacientes que respondieron al tratamiento fue para dismenorrea del 80,0 % para LGX 200 mg + THC frente al 23,5 % para placebo con un Odds ratio (OR) de 12,98 (IC 97,5 %: 7,00 a 24,06; p < 0,001) y para DPNM 57,1 % frente al 38,5 % del grupo placebo con un OR de 2,13 (IC 97,5 %: 1,26 a 3,60; p = 0,003).

Al inicio del estudio, el 2,5 % de los sujetos del grupo LGX 200 mg + THC no utilizaban analgésicos para el dolor asociado a endometriosis. Este porcentaje aumentó al 45,3 % al sexto mes, con un cambio estadísticamente significativo con respecto al inicio, con un OR de 5,27 (IC 97,5 %: 2,83 a 9,82; p < 0,001). La mayoría de pacientes al inicio del estudio no usaba opiáceos (87,7 %), aumentando este porcentaje hasta 93,7 % al sexto mes.

Los resultados del cambio de las variables secundarias medidas por mínimos cuadrados desde el inicio al sexto mes fueron de:

- Dimenorrea (VRS): LGX 200 mg -1,83 (IC 95 %: -1,96 a -1,70) y placebo -0,66 (IC 95 %: -0,79 a -0,53), con una diferencia de -1,17 (IC 95 %: -1,38 a -0,97; p < 0,001).
- DPNM (VRS): LGX 200 mg - 0,92 (IC 95 %: -1,03 a -0,82) y placebo -0,66 (IC 95 %: -0,77 a -0,56), con una diferencia de -0,26 (IC 95 %: -0,43 a -0,09; p = 0,002).
- Disquecia (NRS): LGX 200 mg -1,99 (IC 95 %: -2,29 a -1,70) y placebo -1,41 (IC 95 %: -1,71 a -1,12), con una diferencia de -0,58 (IC 95 %: -1,05 a -0,11; p = 0,012).
- Dolor pélvico general (NRS): LGX 200 mg -3,39 (IC 95 %: -3,74 a -3,03) y placebo -2,19 (IC 95 %: -2,55 a -1,84), con una diferencia de -1,19 (IC 95 %: -1,77 a -0,62; p= 0,12).
- Ítem dolor en EHP-30: LGX 200 mg -35,60 (IC 95 %: -38,73 a -32,48) y placebo -19,47 (IC 95 %: -22,66 a -16,28), con una diferencia de -16,24 (IC 95 %: -21,24 a -11,02; p < 0,001).
- Dispareunia (VRS): LGX 200 mg -1,01 (IC 95 %: -1,18 a -0,85) y placebo -0,82 (IC 95 %: -0,97 a -0,66), con una diferencia de -0,20 (IC 95 %: -0,46 a 0,07; p = 0,184).

Porcentaje de respondedores al no uso de analgésicos: LGX 200 mg + THC 44,5 % (IC 95 %: 36,3 % a 52,9 %) y placebo 13,2 % (IC 95 %: 8,9 % a 19,2 %) con un OR de 5,27 (IC 97,5 %: 2,83 a 9,82 %; p < 0,001).

Porcentaje de respondedores al no uso de opiáceos: LGX 200 mg + THC 97,0 % (IC 95 %: 92,7 % a 98,8 %) y placebo 97,0 % (IC 95 %: 92,5 % a 98,9 %), con una diferencia de 0,99 % (IC 97,5 %: 0,22 a 4,51 %; p = 1,000).

Resultados variables co-primarias a los 12 meses (EDELWEISS-6):

Las variables co-primarias en el mes 12 fueron la reducción clínicamente significativa en dismenorrea y DPNM (analizados utilizando el umbral del mes 3 y del mes 6) con un uso estable o disminuido de analgésicos.

A los 12 meses, la proporción de sujetos con una reducción de 1,10 o más en dismenorrea (VRS) y un uso estable o reducido de analgésicos fue del 55,9 % en el brazo de LGX 75 mg y del 91,0 % en el brazo de LGX 200 mg + THC. La proporción de sujetos con una reducción de 0,80 o más en DPNM (VRS) y un uso estable o reducido de analgésicos fue del 59,5 % en el brazo de LGX 75 mg y del 67,6 % en el brazo de LGX 200 mg + THC.

La proporción de sujetos con una reducción de 1,25 o más en dismenorrea (VRS) y uso estable o reducido de analgésicos fue de 50,5 % para el brazo LGX 75 mg y de 88,3 % para LGX 200 mg +THC. La proporción de sujetos con una reducción de 0,85 o más en DPNM (VRS) y un uso estable o reducido de analgésicos fue del 55,9 % en el brazo de LGX 75 mg y del 64,9 % en el brazo de LGX 200 mg + THC.

Al final del período de seguimiento de 6 meses sin fármaco (mes 6 ExFU), los sujetos aún experimentaban algunos beneficios persistentes del tratamiento en comparación con el inicio, siendo la proporción de respondedores a dismenorrea con uso estable o reducido de analgésicos del 40,9 % en el brazo LGX 75 mg y de 54,3 % en el brazo LGX 200 mg + THC, en comparación con 56,2 % y el 90,4 % en el mes 12 respectivamente. La proporción de respondedores a reducción de DPNM fue del 55,7 % en el grupo de LGX 75 mg y del 67,0 % en el grupo de LGX 200 mg + THC, en comparación con el 58,1 % y el 65,4 % en el mes 12, respectivamente.

Seguridad (10,12)

Los principales datos de seguridad presentados en la solicitud de autorización proceden de los EC EDELWEISS-3 (periodo 1) y EDELWEISS-6 (periodo 2). En total, 568 pacientes con endometriosis se incluyeron en el conjunto de análisis de seguridad (SAF) para el periodo 1 (del día 1 al mes 6), de ellas, 386 pacientes con endometriosis se incluyeron en el conjunto de análisis de seguridad de extensión (ESAF) para el periodo 2 (del mes 6 al mes 12). La mediana de duración del tratamiento en los estudios EDELWEISS 3 y EDELWEISS 6 fue de 24 semanas para cada grupo de tratamiento.

Se realizó además un análisis agrupado de todos los ensayos de fase 3 con LGX (EDELWEISS 3/2/6/5 y PRIMROSE 1/2) para los grupos expuestos a LGX 200 mg + THC o placebo:

- Período 1 (del día 1 de tratamiento al mes 6): análisis agrupado de los datos de EDELWEISS 3 (del día 1 al mes 6), EDELWEISS 2 (del día 1 al mes 6), PRIMROSE 1 (del día 1 a la semana 24) y PRIMROSE 2 (del día 1 a la semana 24);
- Período 2 (del mes 6 al mes 12): análisis agrupado de datos de EDELWEISS 6 (del mes 6 al mes 12), EDELWEISS 5 (del mes 6 al mes 12), PRIMROSE 1 (de la semana 24 a la semana 52) y PRIMROSE 2 (de la semana 24 a la semana 52).

En el EC EDELWEISS-3 el porcentaje de sujetos que reportaron uno o más EA fue de 46,9 % (n = 76) en el brazo placebo y de 56,8 % (n = 92) en el brazo LGX 200 mg + THC. La mayoría de los EA (98 %) fueron de intensidad leve o moderada. La incidencia de EA graves fue del 0 % en el brazo placebo y del 1,2 % (n = 2) en el brazo LGX 200 mg + THC. El porcentaje de EA ≥ grado 3 fue de 1,2 % (n = 2) en el brazo placebo y de 1,9 % (n = 3) en el brazo LGX 200 mg + THC. En el conjunto de datos de los EC EDELWEISS-3/EDELWEISS-2/PRIMOSE 1/PRIMOSE 2 (E3/E2/P1/P2), el porcentaje de sujetos que

presentaron uno o más EA en el brazo placebo fue de 48,7 % (n = 194) y en el brazo LGX 200 mg + THC fue de 55,9 % (n = 223). El porcentaje de EA graves y EA de grado ≥ 3 fue de 1,3 % (n = 5) y 3,8 % (n = 15) respectivamente para el brazo placebo, y de 1,5 % (n = 6) y 2,3 % (n = 9) para el brazo LGX 200 mg + THC.

En el EC EDELWEISS-6 el porcentaje de sujetos que reportaron uno o más EA fue de 47,4 % (n = 27) en el brazo placebo/LGX 200 mg + THC y de 40,2 % (n = 49) en el brazo LGX 200 mg + THC. La mayoría de los EA (98,6 %) fueron de intensidad leve o moderada. La incidencia de EA graves fue del 1 % (n = 1) en el brazo placebo/LGX 200 mg + THC y del 0 % en el brazo LGX 200 mg + THC. El porcentaje de EA ≥ grado 3 fue de 3,5 % (n = 2) en el brazo placebo/LGX 200 mg + THC y de 0,8 % (n = 1) en el brazo LGX 200 mg + THC. En el conjunto de datos de los EC EDELWEISS-6/EDELWEISS-5/PRIMOSE 1/PRIMOSE 2 (E6/E5/P1/P2), el porcentaje de pacientes que reportaron uno o más EA de total de pacientes (n = 631) fue de 41,8 % (n = 264). Un 2,2 % (n = 14) reportó EA graves y un 2,7 % (n = 17) EA de grado ≥ 3.

En EDELWEISS-3, los EA más comúnmente reportados (≥ 5 %) fueron cefalea (8 % placebo vs. 10,5 % brazo LGX 200 mg + THC), sofocos (2,5 % vs. 6,8 %) y fatiga (6 % ambos). Anemia se reportó en el 6,2 % de los casos del brazo placebo y en un 2,5 % en el brazo LGX 200 mg + THC, cambios en el humor en un 1,9 % y 3,1 %, y artralgia en un 1,2 % y 1,9 %. En el conjunto de EC E3/E2/P1/P2 del periodo 1 (n = 797), los EA notificados con mayor frecuencia (≥5 %) en el grupo total de LGX 200 mg + THC fueron cefalea (7,8 %), sofocos (6,0 %), anemia (5,3 %), náuseas (3,3 %), fatiga (2,9 %), hemorragia vaginal (2,1 %), nasofaringitis (2,1 %), COVID-19 (2,0 %), dolor pélvico (1,9 %), artralgia (1,9 %), hipertensión (1,8 %), infección del tracto urinario (1,5 %) y aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre (1,5 %). De estos, los TEAE reportados con mayor frecuencia (con una diferencia de al menos 1,5 %) en el grupo LGX 200mg + ABT en comparación con el grupo placebo fueron: sofocos (8.0% vs 4.0%, respectivamente), dolor de cabeza (8.8% vs 6.8%), hemorragia vaginal (3.3% vs 1.0%), infección del tracto urinario (2.3% vs 0.8%) y anemia (6,3 % vs. 4,3 %). Todos los demás TEAE que se consideraron comunes, ocurrieron con una frecuencia similar entre los grupos placebo y LGX 200 mg + ABT.

En el EC EDELWEISS-6 los EA más comúnmente reportados (≥ 5 %) fueron COVID-19, cefalea, sofocos, anemia, hemorragia vaginal e infección vaginal micótica. En el conjunto de datos agrupados de los EC E6/E5/P1/P2 (n = 662), los únicos EA relacionados con el tratamiento notificados con una frecuencia ≥ 5 % fueron la disminución de la densidad ósea y la anemia. Se notificó una disminución de la densidad ósea en el 2,9 % del grupo de total de LGX 200 mg + THC (n = 631), aunque con una frecuencia menor (1,7 %) en el grupo de LGX 200 mg + ABT/LGX200 mg + THC (n = 286), compuesto por sujetos expuestos al régimen de 200 mg + THC durante un máximo de 12 meses. Se notificó anemia en el 2,7 % de los sujetos del grupo de total LGX 200 mg + THC.

Los EA graves notificados en EDELWEISS-3 en el brazo LGX 200 mg + THC fueron neumonía y dolor abdominal, y ninguno de ellos se consideró relacionado con LGX o THC. En el EC EDELWEISS 6, 4 sujetos (1,1 %) informaron EA graves relacionados con el tratamiento entre el mes 6 y el mes 12 del período de tratamiento, el 1,8 % (1 sujeto) del grupo placebo/LGX 200 mg + ABT. En el grupo placebo/LGX 200 mg + ABT, un sujeto informó un EA grave de hemorragia genital. En el SAF agrupado del Periodo 2, el 2,2 % de los sujetos tratados con LGX 200 mg + ABT reportaron EA graves, salvo la menorragia, reportada en 3 sujetos, todos los demás eventos adversos graves del tratamiento (EAT) fueron reportados por un sujeto cada uno.

En el EC EDELWEISS 3, 18 sujetos (3,7 %) presentaron al menos un EA que provocó la discontinuación del tratamiento. Con respecto a la tasa de interrupción, en el brazo placebo fue de 2,5 %, mientras que en el brazo LGX 200 mg + THC fue de 3,1 %. Las náuseas provocaron la interrupción del tratamiento tanto en el grupo placebo (1 sujeto) como en el grupo LGX 200 mg + ABT (2 sujetos), mientras que la cefalea y los cambios de humor solo provocaron la interrupción en el grupo LGX. En el SAF agrupado E3/E2/P1/P2 para el Período 1 (n = 797), el 5,8 % de los sujetos informaron EA graves que llevaron a la interrupción permanente de los fármacos del estudio, con una frecuencia idéntica en ambos grupos de tratamiento (5,8 %).

En el ensayo EDELWEISS 6, 9 sujetos (2,5 %) presentaron al menos un EA que provocó la interrupción permanente del tratamiento. La tasa de interrupción del tratamiento fue comparable entre los grupos de tratamiento (placebo/LGX 200

mg + THC: 3,5 %; LGX 200 mg + THC: 1,6 %). En el SAF agrupado E6/E5/P1/P2 del Periodo 2 (n = 662), el 4,4 % de los sujetos reportaron EA transitorios que llevaron a la suspensión definitiva de los fármacos del estudio. En el grupo de total de LGX 200 mg + THC (n=631) los EA que llevaron a la suspensión definitiva de los fármacos del estudio en al menos 2 sujetos (0,3 %) fueron disminución de la densidad ósea (0,8 %), menorragia (0,3 %), dolor pélvico (0,3 %), hemorragia vaginal (0,3 %), leiomioma uterino (0,3 %) y cefalea (0,3 %).

Con respecto a EA de especial interés, se evaluaron los cambios en la DMO a través de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) en tres sitios principales, columna lumbar (L1-L4), cuello femoral y cadera total durante el tratamiento hasta 12 meses y en periodos de seguimiento post-tratamiento hasta 24 meses. En EDELWEISS-3 (periodo 1), la pérdida ósea global fue para el brazo LGX 200 mg + THC fue de – 0,80 % en columna lumbar, -0,68 % en cuello femoral y – 0,39 % en cadera total. La evolución a los 12 meses en EDELWEISS-6 (periodo 2) fue de – 1,10 % en columna lumbar, -0,70 % en cuello femoral y – 0,52 % en cadera total. En la recuperación post-tratamiento (6 meses después del fin de tratamiento), se observó una recuperación parcial o total en la columna lumbar (- 0,61 %), un empeoramiento leve en el cuello femoral (-1,43 %) y cambios mínimos en la cadera total (-0,57 %).

Con respecto a los datos de seguimiento post-tratamiento del EC EDELWEISS-3, el 38,1 % (n = 21) de pacientes del brazo LGX 200 mg + THC reportaron uno o más EA, mientras que para el brazo placebo el porcentaje fue de 33,3 % (n = 5). En EDELWEISS-6 EXFu, es decir, seguimiento tras extensión del tratamiento, el 18,0 % (n = 9) de pacientes del brazo placebo/LGX 200 mg + THC reportaron uno o más EA, y un 36,3 % (n = 41) los pacientes totales de LGX 200 mg + THC. No se reportaron EA graves ni de grado ≥ 3 en ninguno de los grupos.

Discusión

La endometriosis es una enfermedad crónica e inflamatoria asociada a dolor pélvico e infertilidad que afecta a un gran número de mujeres en edad reproductiva (10-15 %), es decir, unos 2 millones de mujeres en España (4). La terapia médica se puede dividir en fármacos antiinflamatorios (AINES) u otros analgésicos y en terapias hormonales como progestágenos y anticonceptivos orales combinados, que son eficaces en dos tercios de las mujeres que sufren dolor asociado a la endometriosis (10,15), los agonistas de la GnRH (goserelina, triptorelina, leuprorelina y nafarelina), antagonistas de la GnRH (relugolix y linzagolix), danazol, e inhibidores de la aromatasa. Además, en caso de dolor persistente o invalidante a pesar del tratamiento médico o farmacológico, puede llevarse a cabo el tratamiento quirúrgico. Las guías clínicas no recomiendan iniciar el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis con un agonista o antagonista de la GnRH debido a los posibles efectos adversos sobre la densidad mineral ósea, en su lugar, se indica su prescripción como segunda línea, cuando los anticonceptivos hormonales o los progestágenos hayan resultado ineficaces. Por ello EDELWEISS-3 evalúa LGX como tratamiento de segunda línea, en mujeres que hayan sido tratadas quirúrgicamente o con tratamiento farmacológico (10,12,13). Según la guía EHRE, se sitúan como medicamentos de segunda línea tanto los agonistas como los antagonistas de GnRH (1,7,8).

La indicación de LGX 200 mg + THC en mujeres adultas en edad reproductiva para el tratamiento sintomático de la endometriosis en mujeres con antecedentes de tratamiento médico o quirúrgico previo, se autorizó en base al EC EDELWEISS-3 de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo, donde se evaluó la eficacia y seguridad de LGX 75 mg sin THC y de LGX 200 mg con THC compuesta por, estradiol (E2) 1 mg y acetato de noretisterona (NETA) 0,5 mg.

El diseño del estudio se considera adecuado para valorar la eficacia y seguridad, aunque, al ser comparado contra placebo, no demuestra la mejora o no de forma directa contra otros medicamentos como relugolix u otros comparadores (goserelina, triptolerina, leuporelina...) en su misma línea de tratamiento. Las características basales de la población estaban equilibradas entre los distintos brazos de tratamiento, con una edad media de las pacientes de 34,9, siendo el 98,6 % de raza blanca y una media del IMC de 24,27. Las características clínicas basales también estaban equilibradas, como la puntuación en dismenorrea (VRS) y DPNM (VRS), y la proporción de pacientes con dispareunia,

disquecia y disuria, además del uso de analgésicos, tanto en el periodo menstrual como en el no menstrual. Los criterios de inclusión clave incluyeron mujeres de 18-49 años con diagnóstico quirúrgico de endometriosis y dolor moderado-severo (evaluado por escalas mB&B, NRS y VRS). Se excluyeron mujeres con cirugías recientes (≤ 2 meses), terapias hormonales específicas previas en intervalos definidos, y otras condiciones médicas.

En EDELWEISS-3 se asignaron 486 pacientes en proporción 1:1:1 a placebo (n=162), LGX 75 mg (n=160) y LGX 200 mg + THC con estradiol 1 mg y acetato de noretisterona 0,5 mg (n=162), durante 6 meses. Las participantes podían continuar en EDELWEISS-6 durante 6 meses adicionales. El objetivo principal fue evaluar la eficacia y seguridad de LGX en el manejo del dolor (dismenorrea y DPNM), definiendo la respuesta como una reducción clínica significativa de ≥ 1,1 para dismenorrea y ≥ 0,8 para DPNM en escala VRS sin aumento de analgésicos.

A los 3 meses, LGX 200 mg + THC mostró superioridad estadísticamente significativa respecto a placebo en dismenorrea (72,9 % vs. 23,5 %, OR 8,80; p < 0,001) y DPNM (47,3 % vs. 30,9 %, OR 2,01; p = 0,007). LGX 75 mg fue eficaz en dismenorrea, pero no en DPNM, y, por tanto, al no cumplir los objetivos primarios no se propone como tratamiento para esta indicación.

A los 6 meses, LGX 200 mg + THC también fue superior a placebo en dismenorrea (80,0 % vs. 23,5 %), DPNM (57,1 % vs. 38,5 %), disquecia, dolor pélvico general y calidad de vida (EHP-30), aunque no en dispareunia. El uso de analgésicos y opiáceos se redujo significativamente. Las diferencias en las variables secundarias desde el inicio hasta el mes 6 fueron estadísticamente significativas para dismenorrea (-1,17), DPNM (-0,26), disquecia (-0,58), dolor pélvico general (-1,19) y EHP-30 (-16,24).

Con respecto la eficacia a los 12 meses (EDELWEISS-6), se produjo una reducción clínicamente significativa en dismenorrea y DPNM (analizada mediante el umbral (MCT) del mes 3 y el MCT del mes 6) con un uso estable o reducido de analgésicos, y donde se mostró mejoras sostenidas en el tiempo. En el brazo LGX 200 mg + THC, la proporción de sujetos con una reducción de 1,10 o más en dismenorrea (VRS) y un uso estable o reducido de analgésicos fue del 91,0 % y para una reducción de 0,80 o más en DPNM (VRS) fue del 67,6 %. La proporción de sujetos con una reducción de 1,25 o más dismenorrea (VRS) y un uso estable o reducido de analgésicos fue del 88,3 % y para una reducción de 0,85 o más en el DPNM (VRS) y un uso estable o reducido de analgésicos fue del 64,9 %. Incluso tras el seguimiento sin tratamiento (ExFU), se mantuvieron algunos beneficios clínicos, con un 50,4 % de respondedores a dismenorrea en el brazo LGX 200 mg + THC y un 67,0 % de respondedores a DPNM. En resumen, LGX 200 mg + THC demostró una eficacia significativa y sostenida en la reducción del dolor asociado a endometriosis, especialmente en dismenorrea y DPNM, con buena tolerabilidad y reducción en el uso de analgésicos y opiáceos.

En cuanto a la seguridad, en el estudio EDELWEISS-3, el 46,9 % de los pacientes del grupo placebo reportaron al menos un evento adverso (EA), frente al 56,8 % en el grupo tratado con LGX 200 mg + THC. La mayoría de los EA (98 %) fueron de intensidad leve o moderada. Los EA graves fueron poco frecuentes (0 % en el grupo placebo y 1,2 % en el grupo LGX), al igual que los EA de grado ≥ 3 (1,2 % y 1,9 %, respectivamente). En EDELWEISS-6, se observaron tasas similares, el 47,4 % de los pacientes del grupo placebo/LGX presentó EA, frente al 40,2 % en el grupo LGX 200 mg + THC. Los EA graves y de grado ≥ 3 fueron escasos, con una incidencia de 1 % y 3,5 % en el grupo placebo/LGX, y del 0 % y 0,8 %, respectivamente, en el grupo LGX. En el análisis agrupado para el Período 1 (E3/E2/P1/P2), el 48,7 % de los pacientes tratados con placebo presentó algún EA, comparado con el 55,9 % de los tratados con LGX 200 mg + THC. La incidencia de EA graves y de grado ≥ 3 fue también baja y comparable entre grupos (1,3 % y 3,8 % en placebo; 1,5 % y 2,3 % en LGX). En el Período 2 (E6/E5/P1/P2), el 41,8 % de los pacientes tratados reportó al menos un EA, con un 2,2 % de EA graves y un 2,7 % de EA de grado ≥ 3.

Los EA más comunes en EDELWEISS-3 (≥ 5 %) fueron cefalea, sofocos y fatiga, con frecuencias similares o algo mayores en el grupo tratado con LGX. En el análisis agrupado del Período 1, los eventos más frecuentes en el grupo LGX fueron cefalea (7,8 %), sofocos (6,0 %), anemia (5,3 %) y náuseas (3,3 %), entre otros. Algunos de estos eventos, como sofocos, cefalea, hemorragia vaginal, infección urinaria y anemia, se observaron con una diferencia de al menos 1,5 % respecto al

grupo placebo. En el Período 2, los EA más frecuentes incluyeron cefalea, sofocos, anemia y hemorragia vaginal. En el análisis agrupado de este período, los únicos eventos adversos relacionados con el tratamiento que se reportaron con una frecuencia ≥ 5 % fueron la disminución de densidad mineral ósea y la anemia. Respecto a la interrupción del tratamiento debido a EA, en EDELWEISS-3 se registró una tasa del 3,1 % en el grupo LGX y del 2,5 % en el grupo placebo. En EDELWEISS-6, la tasa fue de 1,6 % en el grupo LGX y de 3,5 % en el grupo placebo/LGX.

Uno de los aspectos de especial interés fue la densidad mineral ósea (DMO). Se evaluó mediante DXA en la columna lumbar, cuello femoral y cadera total. En EDELWEISS-3, se registró una pérdida ósea leve en estos sitios, con descensos de –0,80 % en la columna lumbar, –0,68 % en el cuello femoral y –0,39 % en la cadera total. En EDELWEISS-6, tras 12 meses de tratamiento, las reducciones fueron similares. Tras 6 meses post-tratamiento, se observó una recuperación parcial o total en la columna lumbar, una disminución leve adicional en el cuello femoral y cambios mínimos en la cadera total.

Relugolix es un antagonista no peptídico del receptor de GnRH que se une a los receptores de GnRH de la hipófisis anterior y los inhibe. La eficacia de relugolix + THC una vez al día en pacientes con endometriosis se evaluó en dos estudios pivotales, SPIRIT 1 (estudio MVT-601-3101) (16) Y SPIRIT 2 (estudio MVT-601-3102) (16,17), multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 24 semanas de duración, en pacientes de 18 a 50 años con dolor moderado a intenso asociado a endometriosis. Las mujeres elegibles fueron asignadas aleatoriamente 1:1:1 a placebo, terapia combinada con relugolix o terapia combinada con relugolix diferida. El grupo de terapia combinada con relugolix diferida se incluyó para comparar la densidad mineral ósea y los síntomas vasomotores con relugolix en monoterapia y con relugolix en terapia combinada en la semana 12 (18–20).

El objetivo primario fue comparar el grupo tratado con relugolix + THC (E2/NETA) (brazo 1) y el grupo tratado con placebo (brazo 2) en cuanto al nivel de dismenorrea y DPNM después de 24 semanas, utilizando la puntuación NRS medida diariamente. A todas las mujeres elegibles que completaron 24 semanas de tratamiento en uno de los dos ensayos pivotales, se les ofreció la oportunidad de inscribirse en un estudio abierto de extensión de eficacia y seguridad (MVT-601-3103) de otras 80 semanas (14). Los resultados mostraron que la terapia oral con relugolix + THC una vez al día mejoró significativamente las dos variables co-primarias definidas como una reducción respecto al valor basal de la dismenorrea de al menos 2,8 puntos durante los últimos 35 días de tratamiento, sin un aumento del uso de analgésicos y como una reducción respecto al valor basal de la puntuación del DPNM de al menos 2,1 puntos durante los últimos 35 días de tratamiento sin aumento en el uso de medicación analgésica registrada en un diario electrónico. Asimismo, se observaron mejorías en la dismenorrea y el DPNM con el tratamiento combinado con relugolix a las 4 semanas, con un efecto máximo a las 8 semanas para la dismenorrea y a las 12 semanas para el DPNM, y se mantuvo a las 24, 52 y 104 semanas. En cuanto a las variables secundarias, el cambio en el dominio del dolor EHP-30 (calidad de vida) fue en ambos estudios significativamente mayor desde el punto de vista estadístico en los grupos de relugolix + THC frente a placebo. También es importante destacar que en el estudio SPIRIT 1 no sólo se obtuvo reducción del dolor (dismenorrea y DPNM) sin aumento del uso de analgésicos, sino que un porcentaje significativamente mayor de pacientes del grupo de relugolix + THC (frente a placebo) no tomaban opiáceos ni analgésicos al final del tratamiento (16,18).

Los EA más comunes y destacables reportados en el grupo de relugolix + THC durante las 24 semanas de tratamiento en comparación con el grupo placebo, fueron: cefalea (39,0 % frente a 31 %), nasofaringitis (14 % frente a 8 %) y sofocos (14,0 % frente a 3 %). La pérdida de DMO fue de 5 % frente a 2 %. Las tasas de interrupción debida a EA no aumentaron desproporcionadamente con el tiempo (4,5% en los estudios pivotales; 7,7% hasta las 52 semanas de tratamiento), por lo que se consideró que el tratamiento con relugolix + THC fue bien tolerado a largo plazo.

Como EA de interés destaca la pérdida de DMO. El porcentaje de cambio en la columna lumbar en el grupo de relugolix + THC fue del -0,72 % y en el grupo placebo fue del 0,12 % a las 24 semanas. Esta pequeña diferencia apoya el efecto protector de E2/NETA. Se observó un patrón similar en la cadera total, aunque los porcentajes de disminución fueron en general inferiores. A las 52 semanas, la mayoría de los pacientes no presentaban una disminución de la DMO o

presentaban una disminución ≤ 3 %, que se definió como no clínicamente significativa. No obstante, se recomienda realizar una exploración DXA después de las primeras 52 semanas de tratamiento para verificar que las pacientes no presentan un grado indeseable de pérdida de DMO que supere a los beneficios del tratamiento.

Una de las limitaciones tanto del EC pivotal de linzagolix como de relugolix es que no se compararon con otras terapias de segunda línea para sintomatología de la endometriosis en mujeres con antecedentes de tratamiento médico o quirúrgico previo, como son los agonistas de la GnRH (leuprorelina, goserelina, triptorelina y nafarelina), donde se ha demostrado en ensayos clínicos que son una terapia efectiva para combatir el dolor asociado a la endometriosis y reducir el tamaño de implantes (20,21). Sin embargo, entre los EA de estos medicamentos (agonistas GnRH), destacan los síntomas vasomotores y la pérdida de DMO acelerada. La supresión completa del estradiol a niveles posmenopáusicos aparece seis meses después del tratamiento, por ello, su uso continuado sólo está autorizado por 6 meses. No obstante, el tratamiento puede prolongarse más allá de los seis meses si se administran con dosis bajas de estrógenos y progesterona, en cuyo caso pueden utilizarse hasta 1 año (20).

La mayoría de los ensayos iniciales de varios agonistas de la GnRH emplearon danazol como control y demostraron equivalencia general en la reducción de los síntomas. En un ensayo aleatorizado multicéntrico se comparó la eficacia y la seguridad de goserelina y danazol en 315 sujetos que fueron tratados con goserelina implante, 3,6 mg cada 28 días mediante inyección subcutánea, o danazol, 400 mg por vía oral dos veces al día durante 24 semanas. Ambos tratamientos redujeron significativamente los síntomas clínicos (dismenorrea, dispareunia y dolor pélvico) y los signos (sensibilidad pélvica, induración pélvica) de la endometriosis. Asimismo, la reducción en la puntuación de implantes endometriales tras 24 semanas de tratamiento fue del 56 % para goserelina implante y del 46 % para danazol (22). La DMO media disminuyó desde el inicio en un 5,4 % en el grupo de goserelina y aumentó en un 1,0 % en el grupo de danazol al final del tratamiento. Otros agonistas como triptorelina y leuprorelina también han demostrado ser eficaces en la reducción de la dismenorrea y el DPNM (1,23,24). No obstante, se han descrito elevadas tasas de recurrencia asociadas a los agonistas de la GnRH (21). También se evaluaron retrospectivamente a 130 pacientes con endometriosis que habían sido tratadas con una variedad de agonistas de la GnRHa (buserelina, goserelina y nafarelina) y, resaltaron que la tasa global de recidiva cinco años después de finalizar el tratamiento era del 53,4 % (25). Además, los agonistas de la GnRH tienen varias limitaciones como un inicio de acción retardado (primero se produce una liberación masiva de las hormonas FSH y LH, denominado efecto flare-up), seguido de una desensibilización al efecto inicial del agonista que resulta en el bloqueo de la síntesis de gonadotropinas), esto da lugar a una pseudomenopausia química y a la aparición de efectos hipoestrogénicos significativos. Otra limitación es la incapacidad de poder interrumpir el tratamiento con efecto inmediato para detener los EA de forma rápida en comparación con los antagonistas de la GnRH, al tratarse de formulaciones inyectables de liberación prolongada (depot) (excepto nafarelina cuya administración es diaria y por vía nasal), en vez de formas orales como los antagonistas. Por otro lado, las principales ventajas de los antagonistas de la GnRH incluyen la supresión de estrógenos dependiente de la dosis, la rápida reversibilidad de la secreción hormonal tras el fin del tratamiento y que se encuentran disponibles como formas de administración oral (1).

Los antagonistas de la GnRH también suprimen totalmente los niveles de E2 pero, la adición de terapia hormonal complementaria (THC) con E2+NETA lo compensa haciendo que esa supresión sea parcial. En este sentido, se puede considerar que los antagonistas de GnRH, al incluir la THC en su formulación (relugolix en su comprimido a diferencia de linzagolix, que se debe administrar por separado), ofrecen un buen equilibrio entre eficacia, tolerabilidad y seguridad (10,18,20), ya que con esta terapia se consiguen unos niveles de E2 suficientes para inducir amenorrea, tratar los síntomas y mantener un buen control de los síntomas vasomotores de la menopausia y la pérdida de DMO (15).

Conclusión

Linzagolix colina (LGX) combinado con terapia hormonal complementaria (E2/NETA) se ha autorizado en el tratamiento sintomático de la endometriosis en mujeres con antecedentes de tratamiento médico o quirúrgico previo de endometriosis.

La eficacia y seguridad de LGX 200 mg con terapia hormonal complementaria (THC) para el tratamiento de la endometriosis se evaluó por medio de los EC EDELWEISS-3 (Estudio 18-OBE2109-003), de fase III, prospectivo, aleatorizado, doble ciego (13), y EDELWEISS-6 (Estudio 19-OBE2109-006) ensayo de extensión prospectivo, aleatorizado y doble ciego (14).

Con respecto a la eficacia, EDELWEISS-3 y EDELWEISS-6 demuestran que LGX 200 mg + THC mejoró significativamente los resultados clínicos frente a placebo. Con respecto a las co-variables primarias en el periodo 1 de tratamiento, el porcentaje de pacientes con una reducción clínicamente significativa desde el inicio hasta la visita del mes 3 en dismenorrea fue del 72,9 % y en dolor pélvico no menstrual (DPNM) del 47,3 %. A los 6 meses de tratamiento, las diferencias en las variables secundarias desde el inicio fueron estadísticamente significativas para dismenorrea (-1,17), DPNM (-0,26), disquecia (-0,58), dolor pélvico general (-1,19) y la dimensión de dolor según el Perfil de la Salud de la Endometriosis-30 (EHP-30) (-16,24). El uso de analgésicos también se redujo significativamente. Con respecto la eficacia a los 12 meses (EDELWEISS-6), se produjo una reducción clínicamente significativa tanto en dismenorrea como en DPNM con un uso estable o reducido de analgésicos, mostrándose mejoras sostenidas en el tiempo.

Con respecto a la seguridad, se considera de LGX 200 mg + THC es bien tolerado, siendo los EA más frecuentes notificados en los EC pivotales cefalea, sofocos, náuseas y hemorragia vaginal. Los EA graves fueron poco frecuentes (1,2 %), al igual que los EA de grado ≥ 3 (1,9 %). Con respecto a la densidad mineral ósea, se registró una pérdida ósea leve los 6 primeros meses con descensos de –0,80 % en la columna lumbar, –0,68 % en el cuello femoral y –0,39 % en la cadera total, a los 12 meses la reducción se mantuvo muy similar, y en los 6 meses post-tratamiento se vio una recuperación parcial o total en la columna lumbar, una disminución leve adicional en el cuello femoral y cambios mínimos en la cadera total.

Actualmente, según la guía ESHRE, tanto los agonistas (goserelina, triptorelina, leuprorelina) como los antagonistas de hormonas liberadoras de gonadotropinas (GnRH) (linzagolix, relugolix) se consideran terapias hormonales de segunda línea. Los agonistas de GnRH han demostrado eficacia en la reducción de los síntomas clínicos (dismenorrea, dispareunia y dolor pélvico), pero presentan algunas limitaciones como un inicio de acción retardado, la aparición con el tiempo de efectos hipoestrogénicos significativos y su forma de administración (formulaciones inyectables) que impide la interrupción del tratamiento de forma inmediata. LGX 200 mg + THC ofrece ventajas como la supresión de estrógenos dependiente de la dosis, además de contar con un perfil de seguridad adecuado al año de tratamiento y su disponibilidad de administración en forma oral, por ello, se considera una opción preferente con respecto a los agonistas de GnRH. En cuanto a los antagonistas de GnRH (relugolix y linzagolix), suprimen totalmente los niveles de estradiol, aunque la adición de THC lo compensa haciendo que esa supresión sea parcial. Además, presentan ventajas como la rápida reversibilidad de la secreción hormonal tras el fin del tratamiento, se encuentran disponibles en forma de administración oral y pueden administrarse de forma ininterrumpida con control periódico de densidad mineral ósea (DMO). En base a esto y al no existir comparaciones directas ni indirectas entre linzagolix + THC y relugolix + THC, se consideran opciones de tratamiento al mismo nivel para mujeres con endometriosis con antecedentes de tratamiento médico o quirúrgico previo.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad y, la Asociación han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

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 titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCF), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), y la Asociación española frente al cáncer (AECC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

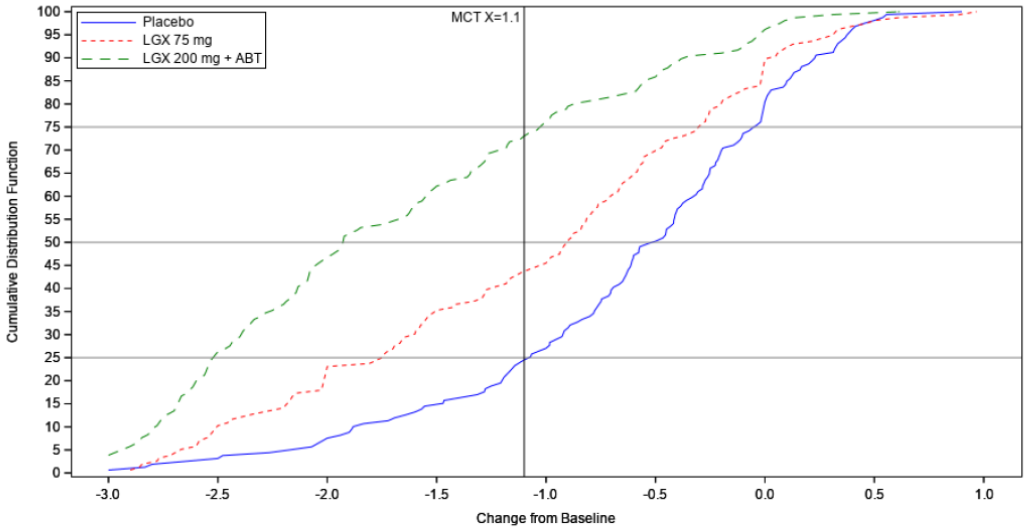
Anexo

Tabla 1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Linzagolix (Yselty®)	Relugolix + THC (Ryeqo®)	Goserelina (Zoladex®)	Triptorelina (Decapeptyl®)	Leuporelina (Leuprorelina®)	Nafarelina (Synarel®)
Presentación	Comprimido recubierto con película 200 mg	Comprimido recubierto 40 mg de relugolix, 1 mg de estradiol y 0,5 mg de acetato de noretisterona	Implante 3.6mg	3,75 mg polvo y disolvente para suspensión de liberación prolongada inyectable	GP-Pharm Depot 3,75 mg polvo y disolvente para suspensión de liberación prolongada inyectable	200 microgramos solución para pulverización nasa
Posología	200 mg (1 comprimido) / día con THC (no incluida en el comprimido)	1 comprimido / día	Un depósito de 3,6 mg de Zoladex inyectado por vía subcutánea en la pared abdominal anterior, cada 28 días.	Una inyección intramuscular profunda de Decapeptyl mensual cada cuatro semanas	3,75 mg presentados en forma de una inyección depot mensual	400 microgramos repartida en dos tomas, a razón de una pulverización (equivalente a 200 microgramos de nafarelina) en una fosa nasal por la mañana y otra pulverización en la otra fosa nasal por la noche. El tratamiento debe iniciarse entre el día 2 y 4 del ciclo menstrual.
Indicación aprobada en FT o no	Tratamiento sintomático de la endometriosis en mujeres con antecedentes de tratamiento médico o quirúrgico previo de endometriosis	Tratamiento sintomático de la endometriosis en mujeres con antecedentes de tratamiento médico o quirúrgico previo de su endometriosis	Endometriosis	Endometriosis genital y extragenital	Tratamiento de la endometriosis. Puede usarse solo o como terapia conjunta con la cirugía	Tratamiento de la endometriosis de localización genital y extragenital (del estadio I al estadio IV)
Efectos adversos	**Muy frecuentes:** Cefalea y sofocos. **Frecuentes:** Anemia, náuseas, fatiga, hemorragia vaginal.	**Muy frecuentes:** Sofocos y cefalea **Frecuentes:** Sangrado uterino, dispepsia, alopecia, hiperhidrosis, sudores nocturnos, quiste mamario, disminución de libido.	**Muy frecuentes:** Sofocos, hiperhidrosis, impotencia, disminución de la libido **Frecuentes:** Disminución de la densidad ósea, cambios de humor, depresión, sarpullido, parestesia, dolor óseo, ginecomastia, dolor en el lugar de inyección.	**Muy frecuentes:** Sofocos, cefalea, disminución de la libido, trastornos del pecho, dispareunia, sangrado genital, síndrome de hiperestimulación ovárica, hipertrofia ovárica, dolor pélvico, sequedad vulvovaginal, acné, hiperhidrosis, trastornos del sueño, cambios de humor y seborrea **Frecuentes:** náuseas, dolor abdominal, reacción en el lugar de la inyección,	**Muy frecuentes:** Insomnio, cefalea y sofocos. **Frecuentes:** Alteración del humor, depresión, fluctuaciones de peso, parestesias, mareos, náuseas, artralgia, sensibilidad mamaria, sequedad vulvovaginal, edema periférico y reacciones en el lugar de inyección.	**Muy frecuentes:** Cefalea, sofocos, aumento de peso, labilidad afectiva, disminución de la líbido, acné, seborrea, mialgia, atrofia de la mama, sequedad vulvovaginal, disminución del tamaño de la mama y edema.

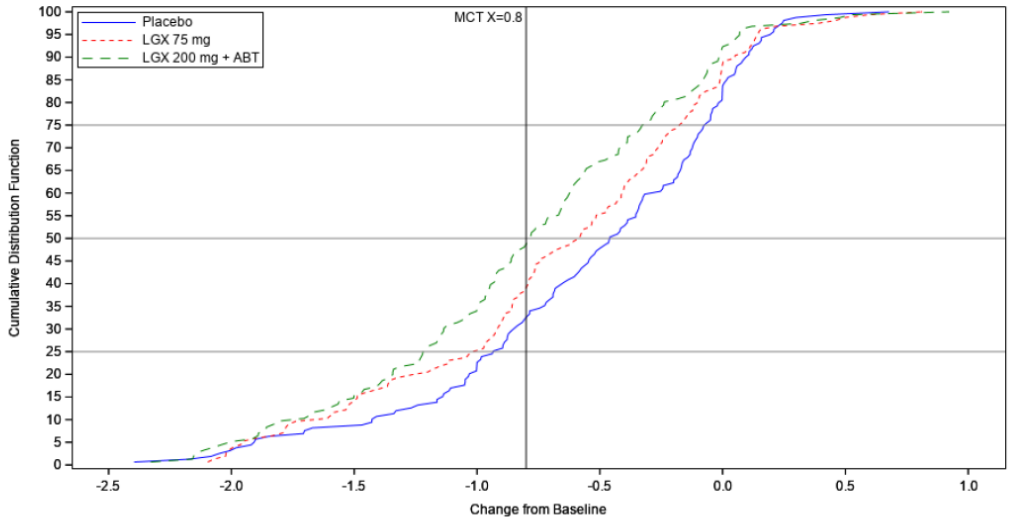
				aumento de peso, artralgia y dolor en el pecho.		**Frecuentes:** depresión, insomnio, aumento de la líbido, hipersensibilidad al fármaco (dolor de pecho, disnea, prurito, erupción, urticaria), hirsutismo, Hipertensión, hipotensión, irritación de la mucosa nasal, artralgia, hemorragia uterina, sofocos, rinitis e hirsutismo.
Conveniencia*	Administración oral 1 vez al día	-Administración oral (1 vez/día) -Incluye terapia hormonal combinada (E2 + NETA) en la formulación	Administración subcutánea	Administración intramuscular	Administración intramuscular	Vía nasal (2 veces/día)
Otras características diferenciales	Se puede continuar el tratamiento sin interrupción (a partir 1 año se recomienda control periódico de DMO)	Se puede continuar el tratamiento sin interrupción (hasta la menopausia, a partir 1 año se recomienda control de DMO, y posteriormente cuando se considere oportuno)	El tratamiento no debe exceder los 6 meses de duración (monoterapia). -No se deben administrar ciclos repetidos debido a la posibilidad de pérdida de densidad mineral ósea	El tratamiento no debe exceder los 6 meses de duración (monoterapia). -No se deben administrar ciclos repetidos debido a la posibilidad de pérdida de densidad mineral ósea	-El tratamiento no debe exceder los 6 meses de duración (monoterapia). -No se deben administrar ciclos repetidos debido a la posibilidad de pérdida de densidad mineral ósea	La duración recomendada del tratamiento es de 6 meses

Figura 1. Tasa de respuesta a dismenorrea (VRS) al mes 3



ABT = add-back therapy; DYS = dysmenorrhoea; FAS = Full analysis set; LGX = linzagolix; MCT = meaningful change threshold; VRS = verbal rating scale
Dysmenorrhoea (VRS) Change at Month 3 was derived as the average of the daily e-diary data scores over the last 28 days on treatment prior to Month 3 or discontinuation.
Subjects with less than 43% of daily diary data completed were excluded.

Figura 2. Tasa de respuesta a DPNM (VRS) al mes 3



ABT = add-back therapy; FAS = Full analysis set; LGX = linzagolix; MCT = meaningful change threshold; NMPP = non-menstrual pelvic pain; VRS = verbal rating scale
Non-Menstrual Pelvic Pain (VRS) Change at Month 3 was derived as the average of the daily e-diary data scores over the last 28 days on treatment prior to Month 3 or discontinuation.
Subjects with less than 43% of daily diary data completed were excluded.

Referencias

1. ESHRE. Endometriosis. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. 2022;
2. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2014;10(5):261–75.
3. Zondervan K, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. N Engl J Med. 2020;382(20):1244–56.
4. Asociación de Afectadas de Endometriosis. Endometriosis [Internet]. 2025. Available from: https://adaec.es/endometriosis/que-es-endometriosis/
5. OMS. Endometriosis: Datos y cifras. [Internet]. 2025. Available from: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis
6. Ministerio de Sanidad. Guía de atención a las mujeres con endometriosis en el Sistema Nacional de Salud (SNS). 2013.
7. Di A, Sardo S, Becker CM, Renner SP. Management of women with endometriosis in the 21st century. 2025;0.
8. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. Hum Reprod Open. 2022;1–26.
9. NICE. Endometriosis : diagnosis and management. 2024;
10. EMA. European Public Assessment Report: Yselty. 2024.
11. Fisterra. Guía Clínica Endometriosis [Internet]. Available from: https://www.fisterra.com/guias-clinicas/endometriosis/#sec3
12. EMA. Ficha Técnica: Yselty [Internet]. 2024. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/yselty-epar-product-information_es.pdf
13. Becker C, Taylor H, Herrera FC, Donnez O, Horne A. Linzagolix therapy versus a placebo in patients with endometriosis-associated pain : a prospective , randomized , double-blind , Phase 3 study (EDELWEISS 3). 2024;39(6):1208–21.
14. ClinicalTrials. Extension to Study on Efficacy and Safety of Linzagolix for the Treatment of Endometriosis-associated Pain (EDELWEISS 6) [Internet]. 2024. Available from: https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT04335591
15. Donnez J, Dolmans MM. Gnrh antagonists with or without add-back therapy: A new alternative in the management of endometriosis? Int J Mol Sci. 2021;22(21).
16. Giudice LC, As-sanie S, Ferreira JCA, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, et al. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain : two replicate phase 3 , randomised , double-blind , studies (SPIRIT 1 and 2). Lancet [Internet]. 2022;399(10343):2267–79. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00622-5
17. Becker CM, Johnson NP, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Abrao So Jung Imm MS, Mathur V, et al. Two-year efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT open-label extension study. Hum Reprod. 2024;39(3):526–37.
18. EMA. European Public Assessment Report: Ryeqo [Internet]. 2023. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ryeqo-h-c-005267-ii-0013-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
19. EMA. Ficha Técnica: Ryeqo [Internet]. 2023. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information_es.pdf
20. Terap IDEP, Ipt- U. Informe de Posicionamiento Terapéutico de relugolix / estradiol / acetato de noretisterona (Ryeqo ®) en el tratamiento sintomático de la endometriosis en mujeres con antecedentes de tratamiento médico o quirúrgico previo de su endometriosis Introducción. 2024;(5):1–18.
21. Veth VB, van de Kar MMA, McDonnell R, Julania S, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;2023(11).
22. Rock JA, Truglia JA, Caplan RJ. Zoladex (goserelin acetate implant) in the treatment of endometriosis: a randomized comparison with danazol. The Zoladex Endometriosis Study Group. Obs Gynecol. 1993;82(2):198–205.
23. Maggiore R, Scala C, Remorgida V, Venturini PL, Del Deo F, Torella M, et al. Triptorelin for the treatment of endometriosis. Expert Opin Pharmacother. 2014;15(8):1153–79.

24. Dlugi AM, Miller JD, Knittle J. Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. Fertil Steril [Internet]. 1990;54(3):419–27. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)53755-8

25. Waller KG, Shaw RW. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: Long-term follow-up. Fertil Steril [Internet]. 1993;59(3):511–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)55791-4