

Linzagolix: a new GnRH-antagonist under investigation for the treatment of endometriosis and uterine myomas.

S. Dababou, S. Garzon, AS Laganà, S. Ferrero, G. Evangelisti, M. Noventa, M.N D'Alterio, S. Palomba, S. Uccella, M. Franchi & F. Barra.

Rotación Ginecología. IAR 2022. Aldao, Maria Celeste.

El Estradiol (E2) juega un papel crucial en la génesis y el establecimiento de implantes endometriósicos, ejerciendo acción proinflamatoria y antiapoptótica en las células endometriales.

Los miomas uterinos, son una neoplasia benigna común del útero, compuesta de células de músculo liso uterino somáticas clonales. Sus síntomas más frecuentes son dolor pélvico, presión y sangrado menstrual intenso. La principal opción terapéutica actual para los miomas uterinos es la cirugía, que incluye histerectomía y miomectomía. Además de la morbilidad asociada al procedimiento, la cirugía puede afectar la fertilidad de las pacientes al dañar la integridad uterina.

El propósito del análisis de esta droga es repasar las características de linzagolix (también conocido como OBE 2109, KLH 2109), un nuevo medicamento oral no peptídico Antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) para el tratamiento de endometriosis y miomas uterinos.

Mecanismo de acción: antagonista competitivo del receptor de GnRH en hipófisis. Produce un enlace químico inmediato y persistente, lo que impide la unión de la GnRH endógena sin ejercer ninguna actividad intrínseca.

PK/PD: Linzagolix posee baja variabilidad farmacodinámica con mínima fluctuación intradiaria de E2. Su efecto es rápidamente reversible ya que la actividad ovárica tiende a reanudarse dentro de las dos semanas posteriores a la finalización del tratamiento. Linzagolix tiene un perfil farmacocinético lineal, con una vida media de 15 a 18 horas, alta biodisponibilidad oral, bajo volumen de distribución, sin acumulación en el tejido graso. Hay bajo riesgo de interacción farmacológica con las enzimas CYP3A4 y con alimentos, lo que asegura un bajo riesgo de interacciones farmacológicas en caso de politerapia. Linzagolix tiene un mecanismo de acción dosis dependiente. Cuando se administra en dosis más altas, los antagonistas de GnRH aseguran una fuerte supresión de los niveles de estrógenos; lo que puede mejorar el sangrado anormal en las mujeres y la dismenorrea, a pesar de una tasa no despreciable de hipoestrogenismo con síntomas relacionados y pérdida de densidad mineral ósea; sin embargo, en este caso, se debe considerar el uso de terapias complementarias con estrógenos y progestágenos (como ocurre con agonistas de GnRH). De lo contrario, si se dan dosis más bajas, los antagonistas de GnRH generan una supresión más baja de E2, lo que conduce a una mejora menor de los síntomas, pero con un mejor perfil de tolerabilidad; más aún, a dosis más bajas, la ovulación podría no ser inhibida.

Seguridad y Tolerabilidad: linzagolix ha sido generalmente bien tolerado, mostrando un buen perfil de seguridad.

En ensayos clínicos los dos eventos adversos más frecuentes fueron dolores de cabeza y sofocos. No hubo correlación entre la cefalea y los regímenes de dosis de tratamiento. Los sofocos fueron inducidos por el estado de hipoestrogenismo (<20 pg/ml), hasta un 75% de mujeres con E2 por debajo de 20 pg/mL lo experimentaron.

Durante el tratamiento en dosis bajas, ocurrieron cuatro embarazos, incluido un embarazo ectópico.

Opinión de expertos:

Los antagonistas de GnRH tienen múltiples ventajas en comparación con los agonistas GnRH, como ser la vía de administración simple (vía oral) e inmediata supresión dosis-dependiente de las gonadotropinas; esto último es responsable de la supresión parcial en dosis más bajas y supresión casi completa en dosis más altas; por último, los antagonistas de GnRH permiten la reanudación rápida de la función ovárica después de retirado el tratamiento.

En un ensayo de fase II (EDELWEISS), linzagolix demostró ser seguro, eficaz y bien tolerado para el tratamiento de la endometriosis. Actualmente Linzagolix está siendo estudiado en ensayos de fase III (PRIMROSE 1 y 2) en diferentes dosis (50 a 200 mg), con o sin terapia complementaria.

Los resultados definitivos de los ensayos actuales y futuros ayudarán a comprender la mejor dosificación (dosis, duración del tratamiento, adición de terapia complementaria a dosis alta o baja) de este antagonista de GnRH.

Hasta ahora, en Europa, no se han autorizado aún antagonistas de la GnRH para el tratamiento de miomas uterinos.

En conclusión, linzagolix se encuentra actualmente en una etapa clínica avanzada de desarrollo para tratar sangrados anormales asociados con miomas uterinos, y dolor asociado con la endometriosis, habiendo demostrado resultados prometedores en los ensayos anteriores.

Se necesitan más estudios para comparar la eficacia y la seguridad de linzagolix con las opciones terapéuticas actuales para estas enfermedades crónicas hormonodependientes. Estudios comparativos entre diferentes antagonistas de GnRH son exigentes. Será necesario un seguimiento a término y datos sobre la fertilidad para mejorar nuestra comprensión de esta nueva clase de fármaco para determinar si podemos proporcionar un mejor tratamiento personalizado en el futuro para poder ofrecer opciones para pacientes con endometriosis y miomas uterinos.

Bibliografía:

Dababou, S., Garzon, S., Laganà, A. S., Ferrero, S., Evangelisti, G., Noventa, M., D'Alterio, M. N., Palomba, S., Uccella, S., Franchi, M., & Barra, F. (2021). Linzagolix: a new GnRH-antagonist under investigation for the treatment of endometriosis and uterine myomas.

Expert opinion on investigational drugs, 30(9), 903–911.

<https://doi.org/10.1080/13543784.2021.1957830>