

GINECOLOGÍA

Estudio de abstinencia aleatorizado LIBERTY: terapia combinada con relugolix para el sangrado menstrual abundante asociado con fibromas uterinos



Ayman Al-Hendy, MD, PhD; Roberta Venturella, MD, PhD; Juan Camilo Arjona Ferreira, MD; Yulan Li, doctorado; Graziella Soulban, PhD; Rachel B. Wagman, MD; Andrea S. Lukes, MD, MHSc

FONDO:En los ensayos fundamentales LIBERTY 1 y 2 y en el estudio de extensión a largo plazo, la terapia combinada con relugolix una vez al día (40 mg de relugolix, 1 mg de estradiol, 0,5 mg de acetato de noretindrona) redujo el volumen de pérdida de sangre menstrual y el dolor entre mujeres con fibromas uterinos. La terapia combinada con Relugolix fue bien tolerada y se conservó la densidad mineral ósea durante 52 semanas.

OBJETIVO:Este estudio tuvo como objetivo informar los resultados de eficacia y seguridad de la terapia combinada con relugolix durante 2 años del estudio de retirada aleatorizado de fase 3 LIBERTY.

DISEÑO DEL ESTUDIO:Mujeres con sangrado menstrual abundante asociado a fibromas uterinos que completaron los ensayos LIBERTY 1 o 2 de 24 semanas, seguidos del estudio de extensión a largo plazo de 28 semanas (hasta 52 semanas de tratamiento total) y que cumplieron con los criterios de respuesta (sangre menstrual). volumen de pérdida <80 ml y una reducción del -50 % respecto del valor inicial del estudio fundamental en la semana 48 [semana 24 de extensión a largo plazo] fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 a un tratamiento ciego con terapia combinada con relugolix o placebo durante 52 semanas (total período de tratamiento, 104 semanas). Para las mujeres que tuvieron una recaída del sangrado menstrual abundante durante el estudio (volumen de pérdida de sangre menstrual > 80 ml), se ofreció una terapia combinada abierta con relugolix. El criterio de valoración principal fue la proporción de mujeres que mantuvieron el volumen de pérdida de sangre menstrual <80 ml hasta la semana 76 (semana 24 del estudio de retiro aleatorizado). Los criterios de valoración secundarios incluyeron el tiempo hasta el volumen de pérdida de sangre menstrual <80 ml, la proporción de mujeres que mantuvieron un volumen de pérdida de sangre menstrual de <80 ml hasta la semana 104 (durante el período de tratamiento aleatorio de 52 semanas), la proporción de mujeres que alcanzaron o mantuvieron la amenorrea. en la semana 76 al final del tratamiento y el cambio en los síntomas de fibromas uterinos, Escala de calidad de vida, sangrado y malestar pélvico y puntuaciones de gravedad de los síntomas. Se realizaron análisis para la población por intención de tratar modificada, incluidas todas las mujeres asignadas al azar que recibieron -1 dosis del fármaco del estudio.

RESULTADOS:De las 229 mujeres aleatorizadas (terapia combinada con relugolix, n=115; placebo, sustantivo, masculino=114), 228 recibieron el fármaco del estudio y 175 (76,7%) completaron el estudio de abstinencia aleatorizado. Hasta la semana 76, el 78,4% de las mujeres que tomaban la terapia combinada con relugolix mantuvieron la menstruación.

volumen de pérdida de sangre <80 ml frente a 15,1 % en el grupo de placebo (diferencia, 63,4 %; intervalo de confianza del 95 %, 52,9 %mi73,9%;P<.0001). 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%mi69,1%;P<.0001). Hasta la semana 104, el 88,3% de las mujeres que tomaron placebo recayeron con sangrado menstrual abundante (tiempo medio hasta la recaída, 5,9 semanas). Entre las 89 mujeres del grupo de placebo que recayeron y recibieron tratamiento de rescate abierto, 87 mujeres respondieron a la terapia combinada con relugolix con un volumen de pérdida de sangre menstrual <80 ml. La proporción de mujeres que alcanzaron o mantuvieron amenorrea fue del 57,4 % frente al 13,3 % en la semana 76 (diferencia, 44,1 %; intervalo de confianza del 95 %, 33,10 %).mi55,1%;P<.0001) y 58,3 % frente a 10,6 % en la semana 104 (diferencia, 47,6 %; intervalo de confianza del 95 %, 37,0 %mi58,3%; nominalP<.0001) para la terapia combinada con relugolix y el grupo de placebo, respectivamente. La terapia combinada con Relugolix fue generalmente bien tolerada; no se identificaron nuevas señales de seguridad y el perfil de eventos adversos durante el segundo año fue consistente con el informado durante el primer año de tratamiento. La densidad mineral ósea se mantuvo estable en mujeres que recibieron terapia combinada con relugolix desde la semana 52 hasta la semana 104. En mujeres tratadas continuamente con terapia combinada con relugolix durante hasta 2 años, la densidad mineral ósea generalmente se conservó.

CONCLUSIÓN:Después de 2 años de tratamiento con terapia combinada con relugolix, hubo evidencia de la durabilidad del efecto en el mantenimiento de un volumen bajo de pérdida de sangre menstrual en mujeres con fibromas uterinos sintomáticos. La mayoría de las mujeres volvieron a tener sangrado menstrual abundante y síntomas asociados después de suspender el tratamiento, lo que mejoró al repetir el tratamiento con la terapia combinada con relugolix. La terapia combinada con Relugolix fue bien tolerada, el perfil de eventos adversos se mantuvo constante y la densidad mineral ósea promedio se conservó en general durante 2 años de tratamiento.

Palabras clave:leiomioma, estudio de abstinencia aleatorizado, relugolix, fibromas uterinos

Cite este artículo como:Al-Hendy A, Venturella R, Arjona Ferreira JC, et al. Estudio de abstinencia aleatorizado LIBERTY: terapia combinada con relugolix para el sangrado menstrual abundante asociado con fibromas uterinos. Am J Obstet Gynecol 2023;229:662.e1-25.

0002-9378

©2023 El autor(es). Publicado por Elsevier Inc. Este es un Artículo de acceso abierto bajo licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.08.030>

Introducción

Los fibromas uterinos (UF) (leiomiomas o miomas) son tumores uterinos comunes, no malignos, dependientes de estrógenos y progesterona, que se encuentran en mujeres premenopáusicas. El tratamiento estándar común, la histerectomía, es un procedimiento quirúrgico importante con el potencial de provocar efectos adversos que pueden ser significativos y duraderos.^{2mi5}A pesar de

Actualmente hay disponibles varios tratamientos médicos para mujeres con UF, pero a menudo están limitados por un alivio inadecuado de los síntomas o problemas de tolerabilidad que impiden su uso a largo plazo.^{6mi1} Sigue existiendo una importante necesidad médica de un agente terapéutico que pueda proporcionar a las mujeres un tratamiento eficaz a largo plazo de los síntomas asociados con la UF y al mismo tiempo preservar la densidad mineral ósea (DMO).

AJOG de un vistazo

¿Por qué se realizó este estudio?

El estudio de retiro aleatorizado LIBERTY se realizó para evaluar la eficacia de la terapia combinada con relugolix durante 2 años y los resultados de seguridad en mujeres con sangrado menstrual abundante asociado a fibromas uterinos que completaron los ensayos LIBERTY 1 o 2 de 24 semanas, seguidos por los ensayos de larga duración de 28 semanas. estudio de extensión a plazo (hasta 52 semanas de tratamiento total).

Resultados clave

La terapia combinada con Relugolix fue duradera (es decir, mantuvo un volumen bajo de pérdida de sangre menstrual) en mujeres con fibromas uterinos sintomáticos. La mayoría de las mujeres volvieron a tener sangrado menstrual abundante y los síntomas asociados después de suspender el tratamiento, lo que mejoró al repetir el tratamiento con la terapia combinada con relugolix. La terapia combinada con Relugolix fue bien tolerada, el perfil de eventos adversos se mantuvo constante y la densidad mineral ósea promedio se conservó en general durante 2 años de tratamiento.

¿Qué aporta esto a lo que se sabe?

Este estudio mostró la durabilidad del efecto del tratamiento y la tolerabilidad durante hasta 104 semanas de tratamiento con la terapia combinada con relugolix.

tratamiento de los síntomas asociados con las UF^{dieciséis,17} dolor moderado a intenso asociado con la endometriosis.^{dieciséis}

En este estudio, informamos los resultados del estudio de retirada aleatorizado (RWS) de fase 3, el último de un conjunto de estudios del programa clínico de UF de fase 3 para evaluar la durabilidad del efecto del tratamiento y la tolerabilidad durante hasta 104 semanas con relugolix CT. .

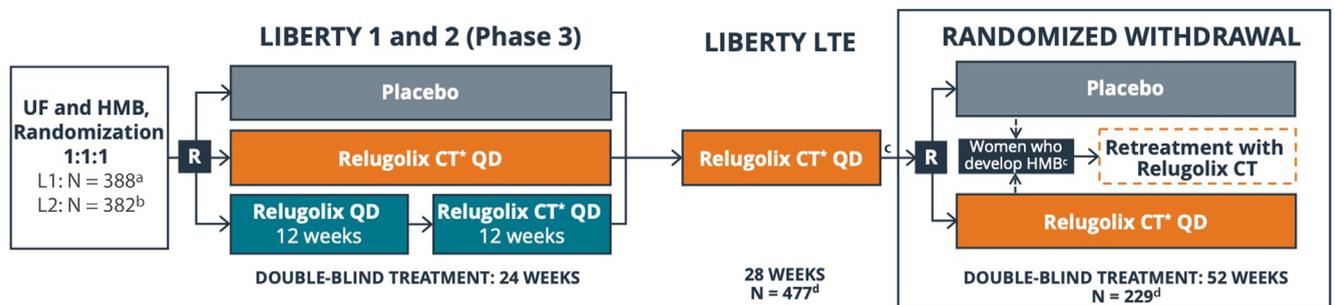
Materiales y métodos

Las participantes inscritas en los estudios fundamentales (LIBERTY 1 o 2) eran mujeres premenopáusicas de 18 a 50 años con un diagnóstico de leiomiomas uterinos y que tenían un volumen de pérdida de sangre menstrual (MBL) de < 80 ml por ciclo durante 2 ciclos o > 160 ml durante un ciclo.¹⁸ Los pacientes que completaron 24 semanas de tratamiento en 1 de los estudios fundamentales fueron elegibles para participar en el estudio de extensión a largo plazo (LTE) LIBERTY de 28 semanas, independientemente del grado de MBL en los estudios fundamentales. Para su inclusión en este estudio de retiro aleatorio de 52 semanas (RWS), las mujeres debían haber completado el estudio LTE y cumplir con la definición de respondedor (Figura 1).¹⁹ Un respondedor se definió como una mujer que tenía un volumen de MBL de < 80 ml (por ciclo) y al menos una reducción del 50 % en el volumen de MBL inicial del estudio fundamental (alcalino).

Terapia combinada (CT) de Relugolix, una combinación oral una vez al día de 40 mg de relugolix (un antagonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina [GnRH]), 1 mg de estradiol (E2) y 0,5 mg de progesterona en forma de acetato de noretindrona (NETA).), fue desarrollado para proporcionar los beneficios terapéuticos del antagonismo del receptor de GnRH para suprimir endógenos.

concentraciones de estradiol y para mejorar los síntomas de UF o endometriosis mientras se minimiza el riesgo de pérdida ósea relacionada con hipoestrogénicos y síntomas vasomotores.^{12,13} y sin el riesgo de hiperplasia endometrial asociada con estrógenos sin oposición,^{13mi15} permitiendo así potencialmente su uso a largo plazo. Relugolix CT ha sido aprobado para el

FIGURA 1
Diseño del estudio LIBERTY RWS^{18,19}



*Relugolix CT = relugolix 40 mg + estradiol 1 mg and norethindrone acetate 0.5 mg

Letra en superíndice adenota población de estudio: mujeres que completaron los ensayos LIBERTY 1 o 2 de 24 semanas y el estudio de extensión a largo plazo (LTE) LIBERTY de 28 semanas y que cumplieron con los criterios de respuesta al año. Criterios de respuesta (evaluados en la semana 48 de la LTE): definido como un volumen de pérdida de sangre menstrual (MBL) de < 80 ml y una reducción del -50 % en el volumen de MBL basal fundamental (si los datos de la semana 48 no estaban disponibles, los resultados de la semana 44 de (el estudio LTE se utilizó para los criterios de respuesta).

Letra en superíndice aindica que las mujeres fueron asignadas al azar en LIBERTY 1 (NCT03049735);superíndice bdenota mujeres asignadas al azar en LIBERTY 2 (NCT03103087);superíndice cdenota mujeres inscritas en LIBERTY LTE (NCT03412890);superíndice dindica que las mujeres fueron asignadas al azar en RWS (NCT03751124).

CONNECTICUT, terapia de combinación;HMB,sangrado menstrual abundante;pregunta,una vez al día;RWS,estudio de retiro aleatorio;UF,fibras uterinas. Al-Hendy. Estudio de abstinencia aleatorizado LIBERTY. Am J Obstet Gynecol 2023.

método de hematina) en la semana 48 (o en la semana 44 si la semana 48 no estaba disponible) en el estudio LTE. De acuerdo con el precedente de registro de medicamentos para el sangrado menstrual abundante (HMB) asociado con fibromas uterinos,^{10,20,21} La eficacia del tratamiento para HMB se evaluó mediante cambios cuantitativos en MBL. Una pérdida de sangre de -80 ml por ciclo se considera diagnóstica de HMB.^{22,23} Las mujeres elegibles fueron reasignadas al azar en una proporción de 1:1 para recibir tratamiento ciego con placebo o relugolix CT durante un máximo de 52 semanas (período total de tratamiento, 104 semanas). Durante el tratamiento, a las mujeres con sangrado menstrual de -80 ml se les ofreció rescate con TC abierta con relugolix. Las mujeres que comenzaron el nuevo tratamiento ya no debían recolectar productos menstruales una vez que el volumen de MBL fuera <80 ml en 2 ciclos. Se midieron las concentraciones de hemoglobina en cada visita. Las visitas se realizaron al inicio y cada 4 semanas durante un máximo de 52 semanas.

Este estudio fue aprobado por juntas de revisión institucionales locales y se realizó de acuerdo con las pautas de la Conferencia Internacional sobre Armonización, así como con los principios éticos. principios de la Declaración de Helsinki. Evaluación de mujeres proporcionaron información escrita. consentimiento.

Criterios de valoración de eficacia

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de relugolix CT durante hasta 104 semanas. El criterio de valoración principal del estudio fue la proporción de mujeres que mantuvieron un volumen de MBL <80 ml hasta la semana 76, medido mediante el método de cuantificación de hematina alcalina.¹⁸ Una única medición del volumen de MBL de -80 ml se consideró recaída de HMB. Los criterios de valoración secundarios clave incluyeron el tiempo hasta el volumen de MBL -80 ml (HMB), proporción de mujeres que mantuvieron un volumen de MBL <80 ml hasta la semana 104 y proporción de mujeres que lograron RWS. Se realizaron análisis de eficacia y seguridad para sangrado durante 2 visitas consecutivas) en la semana (mITT) 76, el final del tratamiento. Adicional población, incluido

Los criterios de valoración secundarios incluyeron la proporción de mujeres que alcanzaron o mantuvieron la amenorrea en la semana 104 o al final del tratamiento, el cambio en MBL Prueba de Mantel-Haenszel para métodos de ysis sostenida.

volumen desde la semana 52 o el inicio hasta la semana 76 y la semana 104, proporción de mujeres que respondieron al retratamiento y cambio en la hemoglobina (g/dL) desde la semana 52 o el inicio. El cambio desde la semana 52 o el valor inicial hasta la semana 104 en las escalas de síntomas y calidad de vida de UF (UFS-QoL) se evaluaron como criterios de valoración secundarios. La UFS-QoL incluye una escala de gravedad de los síntomas y una escala de calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL), la última de las cuales incluye 6 subescalas que se centran en diferentes aspectos de la vida diaria. La subescala de sangrado y malestar pélvico (DBP) se derivó de la escala de gravedad de los síntomas UFS-QoL y se validó²⁴; se centra en la angustia provocada por los síntomas clave de la UF (sangrado menstrual abundante, expulsión de coágulos de sangre, opresión o presión en el área pélvica). Todos los ítems se calificaron en una escala Likert de 5 puntos y tuvieron un período de recuerdo de 3 meses.

Evaluaciones de seguridad

Las evaluaciones de seguridad incluyeron eventos adversos, signos vitales, peso, exámenes físicos y ginecológicos, pruebas de laboratorio clínico, DMO utilizando energía dual. de absorciometría de rayos X (DXA) censurada utilizando el método preespecificado. Todas las en la semana 104 y reanudación de la menstruación una vez finalizado el tratamiento.

análisis estadístico

Con un tamaño de muestra planificado de 360 pacientes para el RWS, el estudio tendría al menos un 90 % de poder para detectar una diferencia de -20 % entre los grupos de relugolix CT y placebo en el criterio de valoración principal con una tasa de error de tipo I bilateral. de 0,05, suponiendo una tasa de respuesta del 40 % para el grupo de placebo, una tasa de respuesta del 60 % para el grupo de CT con relugolix y una tasa de abandono del 20 %. El tamaño real de la muestra estuvo sujeto a varios factores, incluido el momento en que comenzó el RWS, el número de pacientes que respondieron en la semana 48 y el número de mujeres que dieron su consentimiento para participar en el RWS.

Se realizaron análisis de eficacia y seguridad para el método de intención de tratar modificado. Mujeres aleatorizadas que recibieron 1 dosis del fármaco del estudio. La comparación entre relugolix CT y el placebo se realizó utilizando una versión estratificada del

tasas de respuesta en la semana 76, estratificadas por factores de estratificación de la aleatorización (volumen medio de MBL inicial en el estudio fundamental [<225 ml frente a -225 ml], región geográfica [América del Norte frente a otros] y duración de la exposición a relugolix antes de la aleatorización [28 semanas frente a 52 semanas]). El criterio de valoración principal se denominó tasa de respuesta sostenida en la semana 76, definida como la probabilidad acumulada de un volumen de MBL <80 ml durante el tratamiento aleatorio durante la semana 76, estimada mediante el método de Kaplan-Meier (KM). El PAGEI valor para probar la diferencia de tratamiento en las tasas de respuesta sostenida en la semana 76 entre relugolix CT y el placebo se obtuvo utilizando las estadísticas de prueba estratificadas mediante la transformación log-log de la diferencia en la curva de supervivencia en un punto temporal fijo o las estadísticas de prueba no estratificadas si las estadísticas de prueba estratificadas pudieran no se calculará porque el evento no ocurrió en cierto estrato o la versión estratificada de la prueba de Mantel-Haenszel si no se pudieron estimar las estadísticas de la prueba no estratificada. Se consideraron los pacientes que no experimentaron el evento (recaída) y que tenían datos de volumen de MBL incompletos o faltantes.

censura o falta de reglas de manejo de datos. Para los criterios de valoración que evaluaron el cambio desde el inicio (es decir, en la puntuación de BPD de UFS-QoL y la puntuación de gravedad de los síntomas de UFS-QoL), el cambio medio de mínimos cuadrados (LS) y el intervalo de confianza (IC) del 95 % se resumieron utilizando un modelo de efectos mixtos con medidas repetidas. Además, para determinar la gravedad de los síntomas del UFS-QoL y las puntuaciones totales de la escala y subescala de la CVRS, incluida la subescala de TLP, se sumaron los elementos de cada escala y subescala y luego se transformaron en una puntuación normalizada (rango, 0mi100). Las puntuaciones más altas en escalas y subescalas de CVRS indican una mejor CVRS, mientras que las puntuaciones más altas de gravedad de los síntomas y de TLP indican una mayor carga de síntomas (es decir, peores síntomas).²⁵ Se utilizó el método KM para describir el tiempo hasta el evento (recaída). El índice de riesgo (IC del 95 %) de relugolix CT frente a placebo para el riesgo de

todas las recaídas se calcularon utilizando una proporción modelo de riesgo estratificado por los factores de estratificación de aleatorización. Se proporcionan detalles técnicos adicionales en el [Apéndice suplementario: Análisis estadístico-](#)

TABLA 1

Características de línea base

Características	placebo (n.º/113)	combinación de relugolix terapia (n.º/115)	Total (n.º/228)
Edad en la semana 52 (valor inicial) (años)			
Media (DE)	44,2 (4,39)	43,3 (5,58)	43,8 (5,04)
<40 años	18 (15,9%)	25 (21,7%)	43 (18,9%)
- 40 años	95 (84,1%)	90 (78,3%)	185 (81,1%)
Región geográfica, n (%)			
América del norte	73 (64,6)	74 (64,3)	147 (64,5)
Resto del mundo	40 (35,4)	41 (35,7)	81 (35,5)
Raza, n (%)			
Indio americano o nativo de Alaska	0	1 (0,9)	1 (0,4)
asiático	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (0,9)
Negro o afroamericano	57 (50,4)	49 (42,6)	106 (46,5)
Blanco	52 (46,0)	63 (54,8)	115 (50,4)
Otro	2 (1,8)	1 (0,9)	3 (1,3)
No reportado	1 (0,9)	0	1 (0,4)
Etnia, n (%)			
No Hispano o Latino	84 (74,3)	85 (73,9)	169 (74,1)
hispano o latino	29 (25,7)	29 (25,2)	58 (25,4)
No reportado	0	1 (0,9)	1 (0,4)
IMC en la semana 52 (valor inicial) (kg/m²)			
Media (DE)	31,4 (6,51)	30,6 (6,67)	31,0 (6,59)
IMC en el punto de referencia fundamental (kg/m²)			
Media (DE)	31,1 (6,49)	30,5 (6,85)	30,8 (6,67)
Volumen medio de MBL (ml) al inicio fundamental			
Media (DE)	210,26 (124,2)	224,46 (134,1)	217,42 (129,2)
<225 ml, n (%)	76 (67,3)	73 (63,5)	149 (65,4)
- 225 ml, n (%)	37 (32,7)	42 (36,5)	79 (34,6)
Volumen medio de MBL (ml) en la semana 52 (valor inicial)			
Media (DE)	6,40 (20,073)	8,67 (30,943)	7,55 (26,095)
Hemoglobina (g/dL) al inicio fundamental			
Media (DE)	11,39 (1,694)	11,40 (1,546)	11,40 (1,617)
Hemoglobina (g/dL) en la semana 52 (valor inicial)			
Media (DE)	12,81 (1,305)	13,00 (1,405)	12,91 (1,356)
Puntuación de la escala UFS-QoL BPD al inicio fundamental			
Media (DE)	69,40 (19,109)	70,15 (19,305)	69,78 (19,169)
Puntuación de la escala UFS-QoL BPD en la semana 52 (valor inicial)			
Media (DE)	15,12 (24,027)	10,51 (17,138)	12,79 (20,921)
Puntuación de la escala de gravedad de los síntomas UFS-QoL al inicio del estudio			
Media (DE)	59,97 (19,690)	59,22 (19,287)	59,59 (19,448)

Al-Hendy. Estudio de abstinencia aleatorizado LIBERTY. Am J Obstet Gynecol 2023.

(continuado)

TABLA 1

Características de línea base (continuado)

Características	placebo (n/4113)	combinación de relugolix terapia (n/4115)	Total (n/4228)
Puntuación de la escala de gravedad de los síntomas de UFS-QoL en la semana 52 (valor inicial)			
Media (DE)	18,36 (22,659)	14,62 (18,346)	16,47 (20,636)
Puntuación de la escala UFS-QoL HR-QoL al inicio fundamental			
Media (DE)	37,88 (20,333)	37,19 (20,364)	37,53 (20,307)
Puntuación de la escala UFS-QoL HR-QoL en la semana 52 (valor inicial)			
Media (DE)	81,06 (21,971)	86,07 (18,566)	83,59 (20,435)

Terapia combinada de Relugolix compuesta por 40 mg de relugolix, 1 mg de estradiol y 0,5 mg de acetato de noretindrona. Los porcentajes se basaron en el número total de mujeres en cada grupo de tratamiento o en total. Resto del mundo incluyó los siguientes países: Brasil, Chile, República Checa, Hungría, Italia, Polonia y Sudáfrica.

TLP, sangrado y malestar pélvico; CV-HR, calidad de vida relacionada con la salud; MBL, pérdida de sangre menstrual; guante, intención de actuar modificada; DAKOTA DEL SUR, Desviación Estándar; UFS-QoL, Síntoma de fibroma uterino y calidad de vida relacionada con la salud.

Al-Hendy. Estudio de abstinencia aleatorizado LIBERTY. Am J Obstet Gynecol 2023.

Las mujeres que continuaron el tratamiento con relugolix CT informaron niveles consistentemente bajos gravedad de la enfermedad con cambios mínimos de la puntuación de gravedad de los síntomas y mejoras moderada (Tabla 3), y puntuaciones de gravedad de los síntomas y mejoras

Puntuaciones de CV-HR (Figura complementaria S4 y Tabla 2). Por el contrario, las mujeres en el grupo de placebo informaron una mayor angustia debido a los síntomas y al deterioro de la puntuación HrQoL después de suspender el tratamiento con relugolix CT en el momento de la aleatorización; esto se demostró en la semana 64 con un cambio medio LS en la puntuación de BPD de UFS-QoL de 37,5, de 27,3 en la puntuación de gravedad de UFS-QoL y de -21,5 en la puntuación total.

Puntuación de CV-HR (Tabla 2). Al retirarse, angustia causada por los síntomas. disminuyó y la CVRS mejoró ya en la semana 76. En la semana 104, el cambio medio LS desde la semana 52 (valor inicial) en la puntuación de BPD de UFS-QoL fue de 1,4, 1,3 en la puntuación de gravedad de UFS-QoL y -0,3 en la puntuación total. Puntuación de CV-HR (Tabla 2); estas puntuaciones se aproximaron a las informadas por las mujeres que continuaron el tratamiento con relugolix CT durante 52 semanas.

Seguridad

En este estudio, los resultados de seguridad en el grupo placebo (n/4112) reflejan la secuencia de placebo, seguido de relugolix CT (retratamiento abierto) para la mayoría de las mujeres (79%; 89 pacientes en el grupo de placebo que recibieron retratamiento con relugolix CT), limitando así las comparaciones 104 semanas fue del 0,04% en la columna lumbar, lo que coincide con los resultados del estudio fundamental

entre los grupos. En la población general del estudio, al menos 1 evento adverso fue informado para 140 (61,4%) mujeres hasta la semana 104. No hubo eventos de fractura desde la semana 52 (valor inicial) hasta la semana 104 en (Tabla 3). La mayoría de los eventos adversos fueron leves a moderados, y los eventos de gravedad moderada (Tabla 3), y puntuaciones de gravedad de los síntomas y mejoras

Las interrupciones del fármaco del estudio debido a eventos adversos fueron poco frecuentes (Tabla complementaria S1). Se informaron eventos adversos graves en 4 (1,75%) mujeres, sin eventos adversos tromboticos, embólicos o fatales informados en este estudio. Se informó un embarazo en una mujer del grupo de placebo que no recibió retratamiento.

La DMO fue generalmente estable con cambios mínimos durante 1 año (Figura 5; Tabla complementaria S2). La LS significa El cambio porcentual en la DMO entre las mujeres que recibieron CT con relugolix desde la semana 52 (valor inicial) hasta la semana 104 fue del 0,8 % en la columna lumbar (IC del 95 %, 0,2 % mi 1,4%) y 0,3% (IC del 95%: -0,3% a -0,9%) en la cadera total.

Los cambios porcentuales medios simples desde el valor inicial del estudio fundamental (LIBERTY 1 y LIBERTY 2) en la DMO en la columna lumbar (L1miL4) y la cadera total se muestran por grupo de tratamiento, estratificados por el grupo de tratamiento original en el momento de la aleatorización en los estudios fundamentales en Figura complementaria S5. La evaluación acumulativa mostró que el cambio porcentual medio en la DMO desde el inicio del estudio fundamental hasta la semana 104 entre las mujeres que recibieron relugolix CT durante

(norte/432) y -0,2% en la cadera total (n/431), demostrando una DMO estable hasta la semana 104. No hubo eventos de fractura desde la semana 52 (valor inicial) hasta la semana 104 en (Tabla 3). La mayoría de los eventos adversos fueron leves a moderados, y los eventos de gravedad moderada (Tabla 3), y puntuaciones de gravedad de los síntomas y mejoras

Comentario

Hallazgos principales

Después de 2 años de tratamiento con relugolix CT, hubo evidencia de durabilidad del efecto al mantener un volumen bajo de MBL entre mujeres con UF sintomática. Para las mujeres que fueron asignadas al azar al placebo, hubo evidencia de retorno del HMB en la mayoría de las pacientes después de la interrupción del tratamiento con una mediana de tiempo de casi 6 semanas, lo que corresponde a 1 a 2 ciclos menstruales. Inicio del rement, el tratamiento con relugolix CT de etiqueta abierta mejoró la HMB con reducciones en el volumen medido de MBL. La mayoría de los pacientes tratados continuamente con relugolix CT lograron o mantuvieron amenorrea, que se mantuvo durante todo el tratamiento. La mejora en HMB estuvo acompañada de mejoras en UFS-QoL. El perfil de eventos adversos fue generalmente consistente con el informado durante 1 año de tratamiento sin identificar nuevas señales de seguridad; La DMO generalmente se conservó durante 2 años de tratamiento.^{18,19}

Resultados en el contexto de lo que se sabe.

Los resultados de eficacia y seguridad fueron

TABLA 2

Crterios de valoración de eficacia primarios, secundarios clave y otros secundarios (población mITT)

Definición de punto final	Placebo (n=113)	combinación de relugolix terapia (n)=115	diferencia de tratamiento (IC del 95%) PAGvalor
Variable principal			
Tasa de respuesta sostenida en la semana 76 (IC del 95%)	15,08% (8,91%mi22,76%)	78,43% (69,33%mi85,12%)	63,36% (52,85%mi73,86%) <.0001
Crterios de valoración secundarios clave			
1. Tiempo hasta alcanzar un volumen de MBL de <80 ml durante el período de tratamiento aleatorio Mediana de tiempo (semana), FC (IC del 95%),PAGvalor	5,9	nordeste	0,13 (0,08mi0,20) <.0001
2. Proporción de mujeres que mantuvieron un volumen de MBL <80 ml en la semana 104 durante el tratamiento aleatorio período	11,75%	69,79%	58,04% (46,97%mi69,11%) <.0001
3. Proporción de mujeres que lograron o mantuvieron amenorrea en la semana 76 durante el período de tratamiento aleatorio	13,27%	57,39%	44,12% (33,13%mi55,11%) <.0001
Otros criterios de valoración secundarios			
Proporción de mujeres que lograron o mantuvieron amenorrea en la semana 104 durante el período de tratamiento aleatorio	12 (10,62%)	67 (58,26%)	47,64% (36,99%mi58,29%) nominalesP<.0001
Proporción de mujeres que respondieron al retratamiento durante el período de retratamiento	97,75% (87/89)	96,15% (25/26)	No comparado
Tiempo medio hasta la reanudación de la menstruación entre las mujeres que tenían amenorrea en la semana 52 (valor inicial) durante el período de tratamiento aleatorio	5,4 semanas	No alcanzado	NominalP<.0001
Cambio medio (DE) desde la semana 52 (valor inicial) en la hemoglobina (g/dl) durante el período de tratamiento acumulado			
Semana 64	- 0,7 (1,14)	0,2 (0,89)	No comparado
Semana 76	- 0,4 (1,20)	0,3 (1,04)	
Semana 104	0,1 (1,08)	0,1 (1,28)	
Cambio medio de LS (SE) en la puntuación de BPD de UFS-QoL desde la semana 52 (valor inicial) durante el período de tratamiento acumulativo			
Semana 64	37,5 (2,84)	2,3 (2,79)	No comparado
Semana 76	13,1 (2,44)	3,3 (2,35)	
Semana 104	1,4 (2,55)	4,4 (2,44)	
Cambio medio de LS (SE) en la puntuación de gravedad de los síntomas de UFS-QoL desde la semana 52 (valor inicial) durante el período de tratamiento acumulativo			
Semana 64	27,3 (2,41)	4,0 (2,36)	No comparado
Semana 76	9,8 (2,05)	1,8 (1,79)	
Semana 104	1,3 (2,24)	3,1 (2,16)	

TABLA 2

Criterios de valoración de eficacia primarios, secundarios clave y otros secundarios (población mITT)(continuado)

Definición de punto final	Placebo _{norte} (n/113)	combinación de relugolix terapia (n)/115)	diferencia de tratamiento (IC del 95%) PAGvalor
Cambio medio LS (SE) en la CV-RS total desde la semana 52 (valor inicial) durante el período de tratamiento acumulativo _{mi}			
Semana 64	- 21,5 (2,35)	- 0,3 (2,30)	No comparado
Semana 76	- 6,0 (1,88)	0,6 (1,81)	
Semana 104	- 0,3 (2,23)	- 2,4 (2,14)	
Tasa de respuesta sostenida (IC del 95%) en la semana 76 para pacientes que fueron tratados con relugolix CT en los estudios fundamentales	norte ₃₉ 16,28% (6,33% _{mi} 30,13%)	norte ₄₆ 79,13% (63,68% _{mi} 88,57%)	62,85% 45,49% _{mi} 80,21%) nominales P<.0001

TLP,escala de sangrado y malestar pélvico;CI,intervalo de confianza;CONNECTICUT,terapia de combinación;HORA,cociente de riesgo;LS,minimos cuadrados;MBL,pérdida de sangre menstrual;guante,intención de tratar modificada;NORDESTE,no estimable; DAKOTA DEL SUR,Desviación Estándar;SE,Error estándar;UF,fibras uterinas.

•Incluye mujeres que fueron retratadas con CT relugolix de etiqueta abierta;•La mediana del tiempo hasta la recaída (volumen de MBL <80 ml) en semanas se basó en el análisis de Kaplan-Meier y el índice de riesgos instantáneos (IC del 95%) de relugolix CT frente a placebo se basaron en un modelo de riesgo proporcional estratificado por el volumen de MBL inicial del estudio fundamental (<225 ml, -225 ml) y la duración de la exposición previa a relugolix (28 semanas, 52 semanas);•La tasa de respuesta sostenida en la semana 104 se definió como la proporción de mujeres que mantuvieron un volumen de MBL <80 ml hasta la semana 104 y se calculó como la estimación de Kaplan-Meier de la probabilidad acumulada de un volumen de MBL <80 ml mientras estaban en tratamiento aleatorio hasta la semana 104 (día 365);•La amenorrea en una visita se definió como amenorrea informada, manchado o sangrado insignificante (MBL <5 ml) con registros diarios en papel de respaldo y cumplimiento.PAGel valor se basó en una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por el volumen de MBL inicial del estudio fundamental (<225 ml, -225 ml) y la duración de la exposición previa a relugolix (28 semanas, 52 semanas);•Las medias LS y los SE se generaron basándose en un modelo de efectos mixtos con tratamiento, visita, MBL inicial del estudio fundamental, duración de la exposición previa a relugolix e interacción tratamiento por visita como efectos fijos y utilizando una matriz de varianza-covarianza no estructurada. Las visitas múltiples para cada paciente se consideran un efecto aleatorio dentro de cada paciente. El valor inicial se incluye además en el modelo como covariable para el cambio desde el valor inicial.

Al-Hendy. Estudio de abstinencia aleatorizado LIBERTY. Am J Obstet Gynecol 2023.

Estudios y la LTE.^{18,19} Estos datos son clínicamente significativos porque brindan a los médicos importantes resultados de eficacia y seguridad durante hasta 2 años de tratamiento con relugolix CT.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomienda los antagonistas del receptor de GnRH para el tratamiento de la UF sintomática.^{26,27} Además de relugolix CT, se han evaluado otros antagonistas del receptor de GnRH para el tratamiento de la endometriosis y los leiomiomas uterinos. Aprobado en 2020, elagolix con terapia complementaria (300 mg de elagolix, 1 mg de E2 y 0,5 mg de cápsula de NETA) demostró ser eficaz para reducir la HMB en mujeres con UF.²⁸ y hasta 12 meses de tratamiento mostraron una reducción sostenida de la MBL entre mujeres con UF y atenuaron, hasta cierto punto, los efectos hipostrogénicos del elagolix solo.^{27,29} Sin embargo, elagolix requiere una dosificación dos veces al día debido a su corta vida media, lo que puede dificultar el cumplimiento del tratamiento a largo plazo. Linzagolix es otro antagonista del receptor de GnRH aprobado para el tratamiento de los síntomas asociados con la UF en el

Unión Europea, pero no en Estados Unidos.

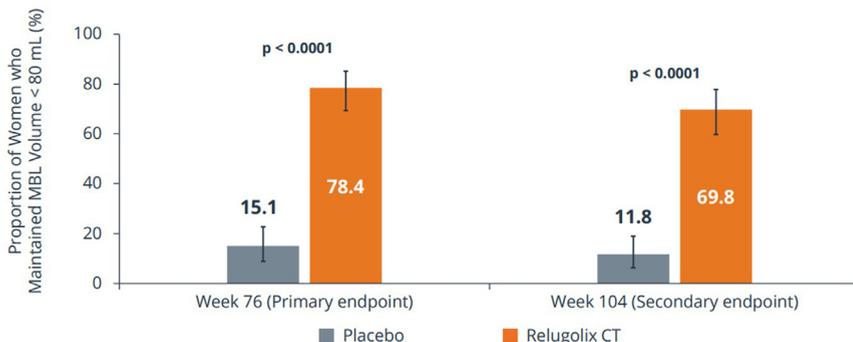
Implicaciones clínicas

Con la finalización del estudio actual, quedan 2 años de eficacia y seguridad.

datos para TC con relugolix. El conjunto de estudios del programa clínico de fase 3 LIBERTY UF demostró la durabilidad del efecto del tratamiento y la tolerabilidad durante hasta 104 semanas de relugolix CT. Estos datos de ensayos clínicos controlados aleatorios

FIGURA 2

Tasa de respuesta para la reducción del sangrado menstrual abundante



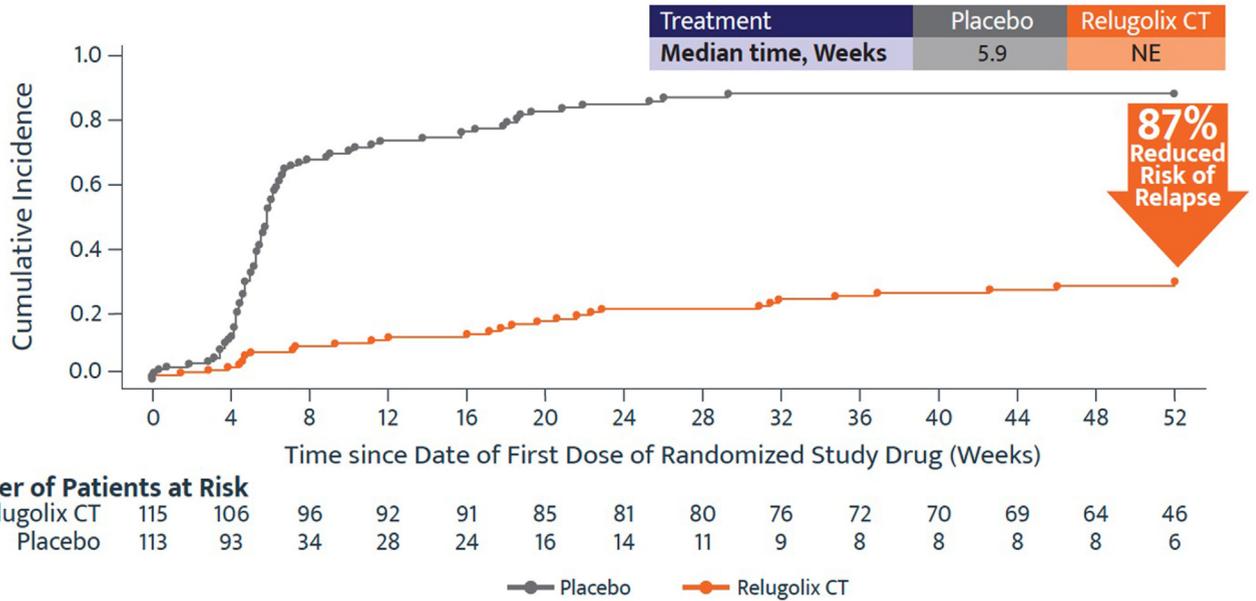
•Endpoints required MBL volume to remain at < 80 mL through Week 76 and through Week 104. Error bars show 95% confidence intervals. p-values are based on the stratified test statistics via log-log transformation of the difference in survival curve at a fixed time point stratified by pivotal study baseline MBL volume (< 225 mL, ≥ 225 mL) and duration of prior exposure to relugolix (28 weeks, 52 weeks). CT = combination therapy; MBL = menstrual blood loss.

Proporción de mujeres con un volumen de pérdida de sangre menstrual (MBL) <80 ml hasta la semana 76 (criterio de valoración principal) y la semana 104 (criterio de valoración secundario).

CONNECTICUT,terapia de combinación.

Al-Hendy. Estudio de abstinencia aleatorizado LIBERTY. Am J Obstet Gynecol 2023.

FIGURA 3
Tiempo hasta el volumen de MBL \geq 80 ml (población mITT)

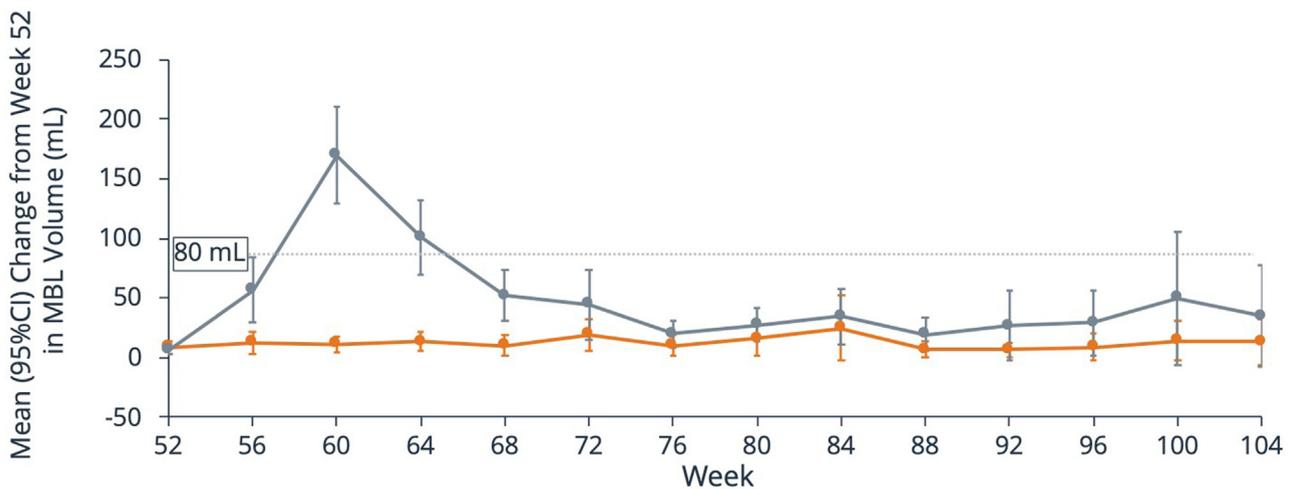


Basado en estimaciones de Kaplan-Meier y elPAGEI valor que compara relugolix CT con el placebo se basó en la prueba de rango logarítmico estratificada por el volumen basal fundamental de MBL (<225 ml, - 225 ml) y la duración de la exposición previa a relugolix antes de la aleatorización (28 semanas o 52 semanas).

CONNECTICUT, terapia de combinación; MBL, pérdida de sangre menstrual; guante, intención de tratar modificada;

NORDESTE, no estimable. Al-Hendy. Estudio de abstinencia aleatorizado LIBERTY. Am J Obstet Gynecol 2023.

FIGURA 4
Cambio medio en el volumen de MBL por visita



Number of Patients with MBL Volume Assessment ^a	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104
Relugolix CT	115	107	106	106	100	96	92	94	89	82	77	75	72	69
Placebo	113	105	91	75	90	86	66	53	42	36	27	21	17	15

^aPara las mujeres que volvieron a recibir tratamiento, si el volumen de la pérdida de sangre menstrual (MBL) se reducía a <80 ml y se confirmaba durante 2 ciclos, ya no era necesaria la recolección de productos femeninos en las visitas posteriores del estudio; sin embargo, se pidió a todas las mujeres que continuaran recopilando otros datos hasta la semana 104 o el final del tratamiento. Las barras de error muestran intervalos de confianza (IC) del 95%. Los IC del 95% se construyeron con base en la aproximación a la distribución normal.

CONNECTICUT, terapia de combinación.

Al-Hendy. Estudio de abstinencia aleatorizado LIBERTY. Am J Obstet Gynecol 2023.

TABLA 3

Resumen general de eventos adversos durante el período de estudio de 52 semanas (población de seguridad)

Evento	Placebo:(norte¼112)	Relugolix TC (n¼116) ^b
Cualquier evento adverso	72 (64,3%)	68 (58,6%)
Conducir a la interrupción del tratamiento del estudio.	3 (2,7%)	2 (1,7%)
Conducir a la interrupción del tratamiento del estudio.	0	1 (0,9%)
Relacionado con el fármaco del estudio	27 (24,1%)	26 (22,4%)
Grado 3 o superior	5 (4,5%)	3 (2,6%)
Grado 3 o superior relacionado con el fármaco del estudio	2 (1,8%)	0
Grave ^c	2 (1,8%)	2 (1,7%)
Grave y relacionado con el fármaco del estudio.	1 (0,9%)	0
Grave y que lleva a la interrupción del tratamiento.	1 (0,9%)	1 (0,9%)
Resultado fatal	0	0
Eventos adversos informados en >5% en cualquier grupo		
nasofaringitis	12 (10,7%)	13 (11,2%)
Dolor de cabeza	5 (4,5%)	8 (6,9%)
dismenorrea	8 (7,1%)	2 (1,7%)
sofocos	8 (7,1%)	2 (1,7%)
Hipertensión	6 (5,4%)	2 (1,7%)
Infección del tracto respiratorio superior	6 (5,4%)	2 (1,7%)

Los porcentajes se basaron en el número total de mujeres en cada grupo de tratamiento. Las calificaciones de eventos adversos se evaluaron según el NCI CTCAE (versión 5). Los investigadores evaluaron la relación con el tratamiento como posible o probablemente relacionada con relugolix y/o E2/NETA. Las mujeres con múltiples eventos se contaron una vez para cada categoría.

CONNECTICUT, terapia de combinación; E2, estradiol; NCI CTCAE, Criterios terminológicos comunes para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer; neta, acetato de noretindrona.

^aIncluye mujeres que fueron retratadas con CT relugolix de etiqueta abierta; ^bUn paciente fue asignado al azar al grupo de placebo pero recibió 1 dosis de relugolix CT por error; este paciente fue incluido en el población de CT con relugolix para todos los análisis de seguridad; ^cLos eventos adversos graves para el grupo CT de relugolix incluyen anemia (no relacionada; discontinuada); cáncer de mama (no relacionado; discontinuado antes del evento debido a una pérdida ósea excesiva). Los eventos adversos graves para el grupo de placebo incluyen liposarcoma mixoide (no relacionado; estudio completado) y amnesia global transitoria (posiblemente relacionada; discontinuada).

Al-Hendy. Estudio de abstinencia aleatorizado LIBERTY. Am J Obstet Gynecol 2023.

reflejan la respuesta a relugolix CT más allá de los 12 meses y demostraron una mejora del HMB tras 2 años de tratamiento. Además, hay nuevas incorporaciones.

formación que demostró que el Implicaciones de la investigación La reanudación del HMB se producirá dentro de 1 o 2 ciclos menstruales después de finalizar el tratamiento. El nuevo tratamiento en estas mujeres mostró una mejoría en el HMB y los síntomas asociados. La evaluación de la recaída en el grupo de CT con relugolix mostró que la mayoría de estas recaídas se produjeron en un ciclo menstrual único y esporádico con un volumen de MBL de -80 ml, lo que motivó la solicitud de recibir nuevo tratamiento. Finalmente, los datos mostraron que la DMO media no disminuye más y generalmente se conserva durante 2 años de tratamiento. En conjunto, estos resultados clínicos proporcionan información sobre Estrategias de manejo a plazo para HMB

asociado con la UF y puede ayudar a satisfacer las demandas de las pacientes y la elección de un tratamiento para preservar el útero.²⁷

Las investigaciones futuras podrían incluir la evaluación de la TC con relugolix más allá de 2 años y la investigación del potencial de la TC con relugolix para retrasar o prevenir la intervención quirúrgica.

Limitaciones del estudio

Los análisis de los pacientes que habían sido aleatorizados para recibir relugolix CT reflejaron diferentes duraciones del tratamiento activo durante el programa de 2 años. Un pequeño número de pacientes (n¼46) que fueron aleatorizados para recibir relugolix CT en el RWS habían recibido previamente relugolix CT continuo en los ensayos LIBERTY pivotal y LTE, lo que refleja una relación cu-

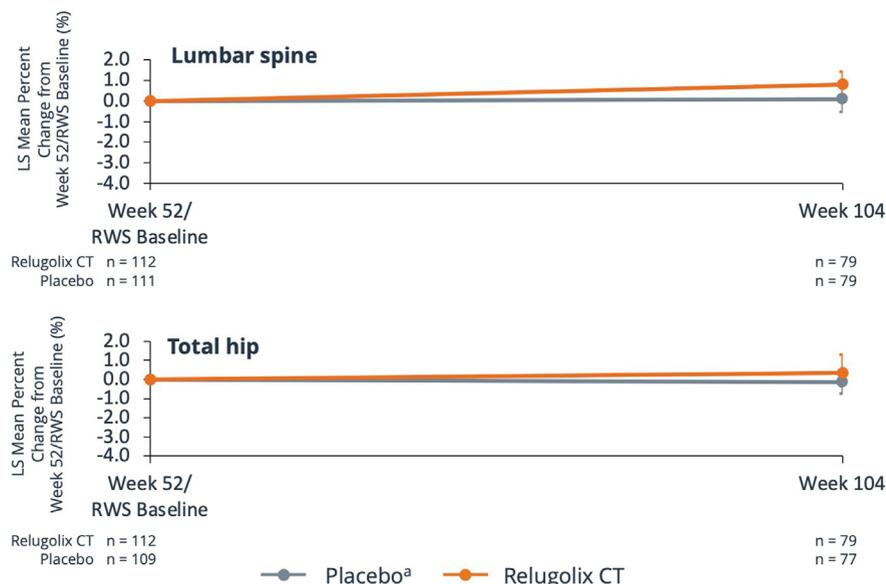
Es importante destacar que todos los pacientes inscritos en el estudio RWS habían recibido 28 semanas de relugolix CT en el estudio LTE y se determinó que respondieron al tratamiento antes de la inscripción. La mayoría de los pacientes que recibieron placebo optaron por un nuevo tratamiento con relugolix CT de etiqueta abierta, lo que limitó las comparaciones entre grupos para las evaluaciones de seguridad. Aunque los resultados informados por los pacientes no fueron el resultado primario del estudio, las mejoras en los resultados informados por los pacientes respaldaron el resultado primario y fueron clínicamente significativas.

Conclusión

El estudio RWS mostró la durabilidad del efecto del tratamiento y la tolerabilidad durante hasta 104 semanas de tratamiento con relugolix CT. El cese del tratamiento se asoció con un rápido retorno de HMB y el retratamiento con TC abierta con relugolix mejoró

FIGURA 5

Cambio de BMD por ubicación durante el período RWS



Las medias LS y sus intervalos de confianza (IC) del 95 % se basaron en el modelo ANCOVA con tratamiento, factores de estratificación (volumen de MBL al inicio del estudio fundamental y duración de la exposición a relugolix antes de la aleatorización) y raza como factores fijos y edad en la semana 52 (valor inicial), valor de DMO en la semana 52 (valor inicial) e IMC en la semana 52 (valor inicial) como covariables.

Las barras de error representan IC del 95 %.

Letra en superíndice incluye pacientes que fueron retratados con TC abierta con relugolix.

ANCOVA, análisis de covarianza; DMO, densidad mineral del hueso; IMC, índice de masa corporal; CONNECTICUT, terapia de combinación; LS, mínimos cuadrados; MBL, pérdida de sangre menstrual; RWS, estudio de retiro aleatorio. Al-Hendy. Estudio de abstinencia aleatorizado LIBERTY. Am J Obstet Gynecol 2023.

HMB, que se mantuvo durante la duración de la terapia. El perfil de eventos adversos durante el segundo año de tratamiento fue en general consistente con el informado durante el primer año de tratamiento, sin identificar nuevas señales de seguridad. La DMO permaneció estable en pacientes que recibieron relugolix CT desde la semana 52 hasta la semana 104. La evaluación acumulativa mostró que la DMO media se mantuvo durante 2 años de tratamiento y que la DMO se mantuvo en la mayoría de las mujeres que se inscribieron en el estudio.^{norte}

Expresiones de gratitud

Los autores desean agradecer a las mujeres que participaron en estos estudios y a sus familias, así como a todos los investigadores y al personal del sitio que hicieron posibles estos estudios. Los autores también desean agradecer el apoyo editorial de JD Cox, PhD y Mayville Medical Communications, financiado por Myovant Sciences GmbH y en cumplimiento de las pautas éticas de Buenas Prácticas de Publicación 3.³⁰

Referencias

1. Pérez-López FR, Ornat L, Ceausu I, et al. Declaración de posición de EMAS: manejo de los miomas uterinos. *Maturitas* 2014;79:106–16.
2. Ingelsson E, Lundholm C, Johansson AL, Altman D. Histerectomía y riesgo de enfermedad cardiovascular: un estudio de cohorte poblacional. *Eur Corazón J* 2011;32:745–50.
3. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Cirugía versus tratamiento médico para el sangrado menstrual abundante. *Sistema de base de datos Cochrane Rev* 2016;2016:CD003855.
4. van der Meij E, Emanuel MH. Histerectomía por sangrado menstrual abundante. *Salud de la mujer (Londres)* 2016;12:63–9.
5. Laughlin-Tommaso SK, Khan Z, Weaver AL, Smith CY, Rocca WA, Stewart EA. Morbilidad cardiovascular y metabólica después de histerectomía con conservación ovárica: un estudio de cohorte. *Menopausia* 2018;25:483–92.
6. Yao X, Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Heien HC, Borah BJ. Terapias médicas para el sangrado menstrual abundante en mujeres con fibromas uterinos: un análisis retrospectivo de una gran población con seguro comercial en los EE. UU. *BJOG* 2017;124:322–30.
7. Moroni RM, Martins WP, Dias SV, et al. Anticonceptivo oral combinado para el tratamiento de

Mujeres con fibromas uterinos y sangrado uterino anormal: una revisión sistemática.

Gynecol Obstet Invest 2015;79:145–52.

8. Al-Hendy A, Myers ER, Stewart E. Fibromas uterinos: carga y necesidad médica insatisfecha. *Semin Reprod Med* 2017;35:473–80.
9. Lupron Depot (información de prescripción). 2023. Disponible en: <https://www.lupron.com/pi.html>. Consultado el 10 de febrero de 2023.
10. Mirena (información de prescripción). 2023. Disponible en: https://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Mirena_PI.pdf. Consultado el 10 de febrero de 2023.
11. Oriahnn (información de prescripción). 2023. Disponible en: https://www.rxabbvie.com/pdf/oriahnn_pi.pdf. Consultado el 10 de febrero de 2023.
12. Duijkers I, Migoya EM, Arjona Ferreira JC, Klipping C. Caracterización de las concentraciones de hormonas pituitarias y ováricas durante el tratamiento con terapia combinada con relugolix. *Fértil Esteril.* 2020;114 (suplemento):E81.
13. Lukes A, Migoya E, Johnson B, Lee TY, Li Y, Arjona Ferreira JC. Un estudio aleatorizado y abierto de relugolix solo o terapia combinada de relugolix en mujeres premenopáusicas. *Clin Farmacocinet* 2023;62:1169–82.
14. Kurman RJ, Félix JC, Archer DF, Nanavati N, Arce J, Moyer DL. acetato de noretindrona y

inducido por estradiol endometrio hiperplasia. *Obstet Gynecol* 2000;96:373–9.

15. Archer DF, Dorin MH, Heine W, Nanavati N, Arce JC. Sangrado uterino en mujeres posmenopáusicas en tratamiento continuo con estradiol y acetato de noretindrona. Grupo de Estudio de Endometrio. *Obstet Gynecol* 1999;94:323–9.

dieciséis. Myfembree (información de prescripción). 2023. Disponible en: https://www.myovant.com/wpcontent/uploads/2023/01/Approved-MYFEM-BREE-PI-and-PPI_27January2023.pdf. Consultado el 10 de febrero de 2023.

17. Resumen de las Características del Producto. Ryeqo. 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ryeqoepar-product-information_en.pdf. Consultado el 10 de febrero de 2023.

18. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN 3rd, et al. Tratamiento de los síntomas de los fibromas uterinos con terapia combinada con relugolix. *N Engl J Med* 2021;384:630–42.

19. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN 3rd, et al. Terapia combinada con relugolix a largo plazo para leiomiomas uterinos sintomáticos. *Obstet Gynecol* 2022;140:920–30.

20. Lysteda (información de prescripción). 2023. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022430lbl.pdf. Consultado el 23 de mayo de 2023.

21. Natazia (información de prescripción). 2023. Disponible en: https://labeling.bayerhealthcare.es/html/products/pi/natazia_pi.pdf. Consultado el 23 de mayo de 2023.

22. Hallberg L, Högdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Pérdida de sangre menstrual: un estudio de población. Variación en diferentes edades e intentos de definición.

normalidad. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966;45: 320–51.

23. Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG. Las recomendaciones de la FIGO sobre terminologías y definiciones de sangrado uterino normal y anormal. *Semin Reprod Med* 2011;29:383–90.

24. Hudgens S, Gauthier M, Hunsche E, et al. Desarrollo de la escala de sangrado y malestar pélvico para su uso en mujeres con sangrado menstrual abundante asociado con fibromas uterinos. *Valorar la salud* 2022;25:1986–94.

25. Stewart EA, Lukes AS, Venturella R, et al. Calidad de vida con la terapia combinada con relugolix para los fibromas uterinos: ensayos aleatorios LIBERTY. *Am J Obstet Gynecol* 2023;228:320.e1–11.

26. Rovelli RJ, Cieri-Hutcherson NE, Hutcherson TC. Revisión sistemática de opciones farmacoterapéuticas orales para el tratamiento de los fibromas uterinos. *J Am Pharm Assoc (2003) 2022;(62):674–82.e5*.

27. Boletines de práctica del Comité del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos. Manejo de leiomiomas uterinos sintomáticos: boletín de práctica del ACOG, número 228. *Obstet Gynecol* 2021;137: e100–15.

28. Schlaff WD, Ackerman RT, Al-Hendy A, et al. Elagolix para el sangrado menstrual abundante en mujeres con fibromas uterinos. *N Engl J Med* 2020;382: 328–40.

29. Simon JA, Al-Hendy A, Archer DF, et al. Tratamiento con Elagolix durante hasta 12 meses en mujeres con sangrado menstrual abundante y leiomiomas uterinos. *Obstet Gynecol* 2020;135: 1313–26.

30. Battisti WP, Wager E, Baltzer L, et al. Internat. Sociedad Nacional de Profesionales de Publicaciones Médicas. Buenas prácticas de publicación para comunicar investigaciones médicas patrocinadas por empresas: GPP3. *Ann Intern Med* 2015;163:461–4.

Información del autor y del artículo.

De Obstetricia y Ginecología, Universidad de Chicago, Chicago, IL (Dr. Al-Hendy); Departamento de Medicina Clínica y Experimental, Universidad Magna Graecia, Catanzaro, Italia (Dr. Venturella); Myovant Sciences Inc., Brisbane, CA (Dres. Arjona Ferreira, Li, Sulban y Wagman); y Carolina Woman's Wellness Center, Durham, Carolina del Norte (Dr. Lukes).

Recibido el 20 de febrero de 2023; revisado el 8 de agosto de 2023; aceptado el 29 de agosto de 2023.

AA-H. informa que anteriormente trabajó como consultor para AbbVie, Bayer, Myovant Sciences y ObsEva. AA-H. recibió apoyo para la investigación de los Institutos Nacionales de Salud con los números de subvención R01 ES 028615-01, R01HD 087417, R01 HD 094378, R01 HD 094380, R01 HD 10036701 y U54 MD 007602 y posee una patente para métodos de diagnóstico y terapia novedosos para el útero. sarcoma (patente de EE.UU. nº 9.790.562 B2). RV informa que anteriormente trabajó como consultor para IBSA Pharmaceuticals y Myovant Sciences. JCAF, RBW, GS y YL informan que son empleados de Myovant Sciences, Inc. ASL informa que recibe apoyo para la investigación de AbbVie, Astellas, Bayer, Ferring, Merck y Myovant Sciences. ASL también informa haber trabajado como consultor para Abbvie y Myovant Sciences y formar parte de la Oficina de Oradores de Abbvie.

Este estudio fue financiado por Myovant Sciences GmbH. Este ensayo fue registrado con [EnsayosClínicos.gov](https://www.clinicaltrials.gov) bajo el identificador NCT03751124.

Autor correspondiente: Ayman Al-Hendy, MD, PhD. aalhendy@uchicago.edu

Apéndice

Apéndice complementario: Análisis estadístico Métodos

Análisis del criterio de valoración principal de eficacia y reglas de manejo de datos faltantes

El criterio de valoración principal de eficacia del estudio es la proporción de pacientes que mantuvieron un volumen de pérdida de sangre menstrual de <80 ml en la semana 76 (24 semanas/Fin del tratamiento (EOT)) del período de tratamiento aleatorio, medido mediante el método de hematina alcalina. El criterio de valoración principal se denominará tasa de respuesta sostenida en la semana 76 y se definirá como la probabilidad acumulada de un volumen de MBL <80 ml medido durante el tratamiento aleatorio hasta la semana 76. El criterio de valoración principal de la tasa de respuesta sostenida se evaluará utilizando la población mITT.

Análisis de eficacia primaria

La hipótesis principal para el criterio de valoración principal de eficacia que se probará en este estudio es relugolix. El grupo E2/NETA es superior al grupo placebo con respecto a la tasa de respuesta sostenida en la semana 76 según el volumen de MBL analizado mediante el método de hematina alcalina:

Hipótesis nula H₀: pag_R = pag_{PAG}

Hipótesis alternativa H₁: pag_R > pag_{PAG}

dónde pag_R y pag_{PAG} son las tasas de respuesta sostenida para los grupos de relugolix y placebo, respectivamente.

El análisis de eficacia principal es la comparación del tratamiento entre relugolix y el grupo E2/NETA y el grupo de placebo se realizaron utilizando una versión estratificada de la estadística de la prueba de Mantel-Haenszel para tasas de respuesta sostenida en la semana 76 estratificada por la pérdida de sangre menstrual media inicial en el estudio fundamental (< 225 ml frente a ≥ 225 ml), geográfica región (América del Norte frente a otros) y la duración de

exposición a relugolix antes de la aleatorización (28 semanas frente a 52 semanas). En este análisis, la tasa de respuesta sostenida se calculará como la estimación de Kaplan-Meier de la probabilidad acumulada de un volumen de MBL <80 ml hasta la semana 76 (día 169) utilizando el método de Kaplan-Meier.

La diferencia en las tasas de respuesta sostenida entre el grupo relugolix y el grupo placebo y su IC bilateral del 95%.

El estudio se considerará positivo si el efecto del tratamiento para el criterio de valoración principal es estadísticamente significativo con un valor de p bilateral < 0,05).

Para cada paciente, el estado del evento (sí/no) y el tiempo hasta el primer evento (volumen de MBL < 80 ml) o censura (si no hay evento) durante el período de tratamiento aleatorio se derivarán y utilizarán en el análisis de Kaplan-Meier.

Análisis de Kaplan-Meier

El criterio de valoración principal de la tasa de respuesta sostenida en la semana 76 se estimará en función de las funciones de supervivencia de Kaplan-Meier (KM) del tiempo hasta la primera recaída (volumen de MBL <80 ml) junto con el IC del 95 % para la tasa de respuesta sostenida para cada grupo de tratamiento.

El IC del 95 % para la estimación de KM de la tasa de respuesta sostenida en la semana 76 (día 169) se calcula utilizando la fórmula exponencial de Greenwood mediante una transformación log-log de la función de supervivencia.

El IC del 95 % para la diferencia de tratamiento en las tasas de respuesta sostenida se calculará mediante una transformación lineal de la diferencia en la función de supervivencia libre de recaída con la varianza agrupada, de la siguiente manera:

$$\frac{h}{d} \frac{d}{S_{rdtP}} - \frac{h}{d} \frac{d}{S_{PAGdtP}} - 1.96V_{b1/2} \frac{d}{S_{rdtP}} \pm 1.96V_{b1/2} \frac{d}{S_{PAGdtP}}$$

La diferencia de tratamiento en las tasas de respuesta sostenida en la semana 76 entre relugolix y placebo se estimará junto con el IC del 95 % utilizando el método que se describe a continuación.

La varianza de la diferencia de tratamiento se calculará mediante la fórmula:

$$V_{b1/2} = \frac{1}{S_{rdtP}^2} + \frac{1}{S_{PAGdtP}^2}$$

Donde cada una de las varianzas de la estimación de KM se calculará utilizando la fórmula de Greenwood.

$$V_{b1/2} = \sum_{t_i} \frac{d_i}{n_i n_{i-1}}$$

dónde n_t denota el número de pacientes en riesgo en ese momento y d_t denota el número de eventos observados en el momento t.

Valor de p para probar la diferencia de tratamiento en las tasas de respuesta sostenida en la semana 76 entre relugolix y placebo se derivarán utilizando una estadística de prueba adecuada, como se describe en los siguientes pasos.

Paso A : Se utilizarán las estadísticas de prueba estratificadas mediante transformación log-log de la diferencia en la curva de supervivencia en un momento fijo para derivar el valor (Klein et al. 2007).

$$X^2_{2/4} = \frac{PAG_{METRO} - \frac{1}{2} \text{registro} - \frac{1}{2} \text{registro}}{S_{1/2}^2} - \frac{PAG_{METRO} - \frac{1}{2} \text{registro} - \frac{1}{2} \text{registro}}{S_{1/2}^2} \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{S_{1/2}^2} + \frac{1}{S_{1/2}^2}}$$

donde s es la s th estrato en el total del período de tratamiento, se considerará período de tratamiento aleatorio, que es estrato M y t La semana 76 (día 169) está censurada utilizando lo siguiente antes de la semana 104). Suma de MBL de este caso. Cada prueba estratificada estadística a un

El tiempo fijo en dos muestras sigue una distribución chi-cuadrado con un grado de libertad.

Paso B: Si las estadísticas de prueba estratificadas no se pueden calcular debido a que el evento tiene no ocurrió en determinado estrato, se utilizarán en su lugar visitas consecutivas con prueba incompleta o no estratificada.

Paso C: Si la prueba no estratificada aún no es estimable, la versión estratificada de la prueba de Mantel-Haenszel utilizando estimadores de KM agrupados en cada estrato se construirá de la siguiente manera. Esta estadística de prueba sigue una distribución chi-cuadrado con un grado de libertad.



Cabe señalar que la tasa de respuesta sostenida en la semana 104 (día 365) como criterio de valoración secundario clave se definirá como las estimaciones de KM de las mismas curvas de KM y se analizará utilizando el mismo método descrito anteriormente.

Reglas de censura

Las reglas de censura en el método Kaplan-Meier se describen a continuación (ver Tabla complementaria 1):

Para los pacientes con recaída (volumen de MBL - 80 ml) durante el período de tratamiento aleatorio, se considerará que tuvieron un evento en el momento de la primera recaída. El momento de la primera recaída es la fecha de los primeros días de sangrado menstrual dentro de la primera ventana de visita de recolección de producto femenino (PF) en la que el volumen de MBL es de -80 ml.

Para los pacientes que no tuvieron recaída durante el período de tratamiento aleatorio y tuvieron una recolección completa de PF en cada visita programada durante el período de tratamiento aleatorio, se considerará que no tuvieron un evento y serán censurados en la última fecha de visita de recolección de PF disponible durante el período de tratamiento aleatorio. período de tratamiento aleatorio.

Para pacientes que no tuvieron recaída durante el período de tratamiento aleatorio y que tuvieron una recolección de FP incompleta o faltante durante el período de tratamiento aleatorio

reglas de censura:

Si los pacientes no tuvieron una recolección de PF después de la Semana 64 (es decir, tienen hasta 3 visitas de recolección de PF hasta la Semana 64), serán censurados en la fecha de la última visita de recolección de PF disponible si no hay en su lugar visitas consecutivas con colección de FP faltante; serán censurados en la fecha de la última visita de recolección de PF disponible antes de las visitas consecutivas con colecciones de PF incompletas o faltantes si hay dos o más visitas consecutivas con colecciones de PF incompletas o faltantes.

Si los pacientes tuvieron recolección de PF después de la semana 64

- no tenían recolecciones de PF incompletas o faltantes en visitas consecutivas, serán censuradas en la última fecha de recolección de PF disponible durante el período de tratamiento aleatorio.
- tuvo dos o más visitas consecutivas con recolecciones de PF incompletas o faltantes, serán censurados en la última fecha de visita de recolección de PF disponible antes de las dos visitas consecutivas durante el período de tratamiento aleatorio.

El tiempo transcurrido hasta el acontecimiento o la censura se resumirá mediante el método de Kaplan-Meier. Si la hora del evento o la hora de censura es posterior al objetivo (día 365), se utilizará el día 365 como hora del evento o hora de censura.

Volumen de pérdida de sangre menstrual para cada intervalo de recolección de productos femeninos

El volumen de pérdida de sangre menstrual para cada intervalo de recolección de PF se define como el volumen de MBL obtenido del PF devuelto durante el intervalo de recolección de FP (o el intervalo de recolección de FP entre las dos visitas consecutivas durante el

Se utilizarán varios barriles de recolección de PF (si los hay) dentro del mismo intervalo de recolección de PF como el MBL total para esa visita. El volumen total de MBL durante cada intervalo de recolección de FP se utilizará para derivar el estado del respondedor en esa visita.

Si una paciente no regresó PF durante el intervalo de recolección de PF antes del retratamiento e informó amenorrea en la página eCRF de devolución de productos femeninos, se la considerará amenorreica y su volumen de MBL se asignará a 0 ml.

Si una paciente no devolvió PF durante el intervalo de recolección de PF antes del retratamiento e informó manchado en la página eCRF de devolución de productos femeninos, su volumen de MBL se asignará como <5 ml.

Tasa de devolución de productos femeninos por visita

Para cuantificar el grado de cumplimiento de la recolección de PF durante el período de tratamiento aleatorio, el FPRR se calculará con base en el inventario de PF devuelto por día (fechas) proporcionado por el proveedor, KCAS, la razón por la cual no se recolectó el PF del Producto Femenino. Página de colección eCFR y respuestas a las preguntas del diario del paciente en papel sobre la experiencia de hemorragia y el uso de FP obtenidas para la ventana del diario correspondiente. Específicamente:

Para aquellos que devolvieron PF en una visita de recolección de PF, el FPRR se calculó como el número observado de días con PF devueltos (según el inventario de PF recibido por KCAS) dividido por el número esperado de días con sangrado y uso del producto según lo informado. en el diario en papel del paciente dentro del intervalo de recolección de PF (como se define anteriormente).

$$FPRR = \frac{\text{observado: No. de días con FP devuelta}}{\text{esperado: No. de días reportados sangrado y uso de PF por diario}}$$

Para aquellos que no devolvieron ningún FP:

BSi el motivo fue "amenorreico"

o "El paciente solo tuvo manchado que no requirió el uso de productos sanitarios" en el eCRF, su FPRR se establecerá en 100 % porque la falta de menstruación obvia la necesidad de recolectar PF.

BSi el motivo fue "El paciente no cumplió recopilar productos usados por protocolo" en el eCRF, su FPRR se estableció en 0.

BSi el motivo fue "Retratamiento

Visita; Sin colección de productos Requerido" o "Retiro Exitoso-mento; Sin recogida de productos

Requerido" en el eCRF, su FPRR se estableció en 0.

BSi el motivo es "Otro", su

FPRR se estableció en 0.

El equipo médico revisará los textos especificados por el motivo "Otro" para identificar aquellos que pertenecen a cualquiera de los motivos predefinidos enumerados en los primeros tres puntos anteriores y, por lo tanto, el motivo se tratará en consecuencia.

Identificación del estado del personal de respuesta y de la colección incompleta de productos femeninos en cada visita

Para cada visita programada, se identificará el estado del respondedor (volumen de MBL <80 ml) y la recolección de FP incompleta para cada paciente comprobando el cumplimiento del modelo FP medidas repetidas enfoque colección contra el documento del paciente ary, según lo medido por FPRR, y razones para no recolectar PF (como se muestra en [Tabla complementaria B](#)).

Tiempo hasta la recaída (volumen de pérdida de sangre menstrual)≥80ml)

Para el punto final del tiempo hasta el volumen MBL de primer orden - 80 ml (evento) durante el período de tratamiento aleatorio, el tiempo transcurrido hasta el evento se definirá como semanas desde la primera dosis del fármaco del estudio de abstinencia aleatoria hasta la primera aparición de un volumen de MBL de -80 ml. Se considerará como fecha del evento la fecha de inicio de la menstruación correspondiente. Los pacientes sin un evento serán censurados siguiendo las mismas reglas de censura, no se describen en [Tabla complementaria A](#). Se utilizarán métodos de Kaplan-Meier para describir el tiempo hasta el evento (recaída)

distribuciones para cada grupo de tratamiento del estudio de las cuales se derivará el tiempo medio hasta el evento. Hazard ratio (IC del 95%) de relugolixpSe proporcionará E2/NETA a placebo para el riesgo de recaída (volumen de MBL - 80 ml) utilizando un modelo de riesgo proporcional estratificado por los factores de estratificación (volumen de MBL inicial del estudio fundamental (< 225 ml frente a - 225 ml) y duración de la exposición a relugolix (28 semanas frente a 52 semanas). Valor p para la comparación de este estudio relugolixpSe proporcionará E2/NETA a placebo según la

Análisis de datos continuos

Las variables continuas se resumirán. se rizó utilizando estadísticas descriptivas (p. ej., n, media, mediana, DE, mínimo y máximo). Para el análisis del cambio desde el inicio, se calculará la media al inicio para todos los pacientes con al menos un valor posterior al inicio por tratamiento. grupo. Además, la media del estudio que se observados también se calcularán en cada visita, incluidos solo los pacientes que están en la población de análisis y que tienen datos en esa visita por grupo de tratamiento.

Para los criterios de valoración que evalúan el cambio (es decir, en la puntuación de BPD de UFS-QoL y la puntuación de gravedad de los síntomas de UFS-QoL) desde el inicio, se resumirá el cambio medio, así como el cambio medio de mínimos cuadrados (LS) y el IC del 95%. Las medias LS y el IC del 95 % se derivarán mediante un método de efectos mixtos.

con el tratamiento, los factores de estratificación de la aleatorización, la visita y la interacción tratamiento por visita incluidos como efectos fijos. El valor de referencia se incluirá como covariable y se asumirá una matriz de varianza-covarianza no estructurada. Si el modelo de efectos mixtos no logra converger,

Se utilizará una matriz de covarianza. El cálculo de la variable dependiente (cambio desde el inicio) para cada paciente en cada visita se calculará en función de los períodos de visita preespecificados. Además, las estadísticas resumidas (cambio medio LS o % de cambio medio LS) se presentarán gráficamente según corresponda. Nota la aplicación de los modelos de efectos mixtos aleatorio debido a la censura informativa de los datos del paciente en el momento de

retratamiento para pacientes que tenían un volumen de MBL: 80 ml durante el período aleatorizado. Se aplicarán al análisis de datos durante el período de tratamiento acumulativo.

Requisitos de elegibilidad de LIBERTY RWS

Criterios de inclusión

Un paciente era elegible para inscribirse en solo si se cumplen todos los siguientes requisitos en la [Tabla de elegibilidad de inclusión](#) semana 52/visita inicial.

Completó el estudio de extensión a largo plazo (LTE)*;

Haber firmado y fechado voluntariamente la ICF antes del inicio de cualquier procedimiento de detección o de estudio específico para este Estudio de abstinencia aleatorio (RWS);

Nota: Procedimientos realizados como parte del estudio de extensión a largo plazo que también sirvieron como procedimientos de referencia para este estudio de extensión a largo plazo; Los resultados para el estudio de extensión a largo plazo;

No se esperaba que se sometiera a cirugía ginecológica ni a procedimientos de ablación por fibrosis uterina dentro del período del estudio, incluido el período de seguimiento de seguridad;

Fue un respondedor. Tenía un volumen de MBL de < 80 ml Y al menos una reducción del 50 % con respecto al valor inicial del estudio fundamental según los resultados de las pruebas de hematina alcalina realizadas en los productos femeninos devueltos en la visita de la semana 48 del estudio de extensión a largo plazo. Es posible que se hayan utilizado los resultados de la semana 44 si los datos de la semana 48 no estaban disponibles;

Tuvo una prueba de embarazo en orina negativa en la semana 52/visita inicial;

Acordó continuar usando métodos anticonceptivos no hormonales aceptables (como se describe en la Sección 4.6, protocolo Enmienda 1) consistentemente durante el período de tratamiento y durante al menos 30 días después de la última dosis del fármaco del estudio. Sin embargo, no se requirió que la paciente usara los métodos anticonceptivos no hormonales especificados si ella:

Tuvo una pareja sexual que fue vasectomizada al menos 24 semanas antes de la visita de la Semana 52/Inicio;

Tuvo una oclusión tubárica bilateral (incluidos métodos de ligadura y bloqueo, como Essure), al menos 16 semanas antes de la visita de la semana 52/inicial (pacientes con

Essure debe haber tenido confirmación previa de oclusión tubárica mediante histerosalpingografía) y no debe haber evidencia de síndrome post-Essure;

Tenía un dispositivo intrauterino no hormonal (p. ej., Paragard.) colocado en el útero;

No era sexualmente activo con hombres; las relaciones sexuales periódicas con hombres requirieron el uso de anticonceptivos no hormonales, como se señaló anteriormente;

Practicó la abstinencia total de las relaciones sexuales como su estilo de vida preferido; la abstinencia periódica no era aceptable.

Criterio de exclusión

Se había sometido a miomectomía, trastornos de ultratrombocitosis, incluido este estudio radiolaparoscópica guiada por ultrasonido Factor V Leiden;

ablación por frecuencia o cualquier otro

procedimiento quirúrgico para fibromas,

embolización de la arteria uterina, ultrasonido

enfocado guiado por resonancia magnética para

fibromas o ablación endometrial para sangrado

uterino anormal en cualquier momento durante el

estudio pivotal o eritematoso de extensión a largo plazo, síndrome de Sjogren, estudio;

artritis reumatoide, polimiositis, sis-

tema, la esclerosis temática, la psoriasis, la DMO psoriásica era inferior a 2,0 y el límite del estudio LTE del escáner DXA o tenía un con-

condición que impidió una medición DXA adecuada en la columna lumbar y el fémur proximal (p. ej., reemplazo de cadera

bilateral o hardware espinal en la columna lumbar);

Usó cualquiera de las siguientes anomalías oratorias clínicas del cuello femoral en comparación con el estudio fundamental a largo plazo

base²⁰; los pacientes fueron retirados durante los estudios LTE y RWS si la DMO disminuía en -7% en cualquier momento en comparación con el valor inicial del estudio fundamental;

Había desarrollado alguna contraindicación para el tratamiento con E2 o NETA, incluidas las siguientes:

Cáncer de mama conocido o sospechado;

Síndrome de Gilbert conocido o sospechado de patrones consistentes;

Trombosis venosa profunda activa o embolia pulmonar;

Enfermedad tromboembólica arterial activa, incluidos accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio;

Reacción anafiláctica conocida o la última dosis del fármaco del estudio, o planificada para angioedema o hipersensibilidad a E2 o NETA;

Deficiencia conocida de proteína C, proteína S o antitrombina, u otras deficiencias conocidas.

Factor V Leiden;

Migraña con aura;

Porfiria;

Tenía enfermedad hepática activa actual por cualquier causa;

Tuvo un nuevo diagnóstico de enfermedad

autoinmune sistémica (p. ej., lupus sistémico

a largo plazo, síndrome de Sjogren, estudio;

artritis reumatoide, polimiositis, sis-

tema, la esclerosis temática, la psoriasis, la DMO psoriásica era inferior a 2,0 y el límite del estudio

base²⁰; los pacientes fueron retirados durante los estudios LTE y RWS si la DMO disminuía en -7% en cualquier momento en comparación con el valor inicial del estudio fundamental;

base²⁰; los pacientes fueron retirados durante los estudios LTE y RWS si la DMO disminuía en -7% en cualquier momento en comparación con el valor inicial del estudio fundamental;

base²⁰; los pacientes fueron retirados durante los estudios LTE y RWS si la DMO disminuía en -7% en cualquier momento en comparación con el valor inicial del estudio fundamental;

base²⁰; los pacientes fueron retirados durante los estudios LTE y RWS si la DMO disminuía en -7% en cualquier momento en comparación con el valor inicial del estudio fundamental;

vezes el límite superior de lo normal (LSN), o

Bilirrubina (bilirrubina total) > 1,5 LSN (o > 2,0 LSN si es secundaria a de estrógeno o neoplasia dependiente de con síndrome de Gilbert);

Hemoglobina < 8 g/dl a pesar de la suplementación con hierro;

Estaba actualmente embarazada o amamantando, o tenía la intención de quedar embarazada durante el período del estudio o dentro de las 4 semanas posteriores.

Estaba actualmente embarazada o amamantando, o tenía la intención de quedar embarazada durante el período del estudio o dentro de las 8 semanas posteriores a la última dosis del fármaco del estudio;

Fue inapropiado para participar en

debido a condiciones que pueden han interferido con la interpretación de los

resultados del estudio o han impedido que el

paciente cumpla con los requisitos del

estudio, según lo determine el investigador,

subinvestigador o monitor médico;

Cumplió con un criterio de retiro en el

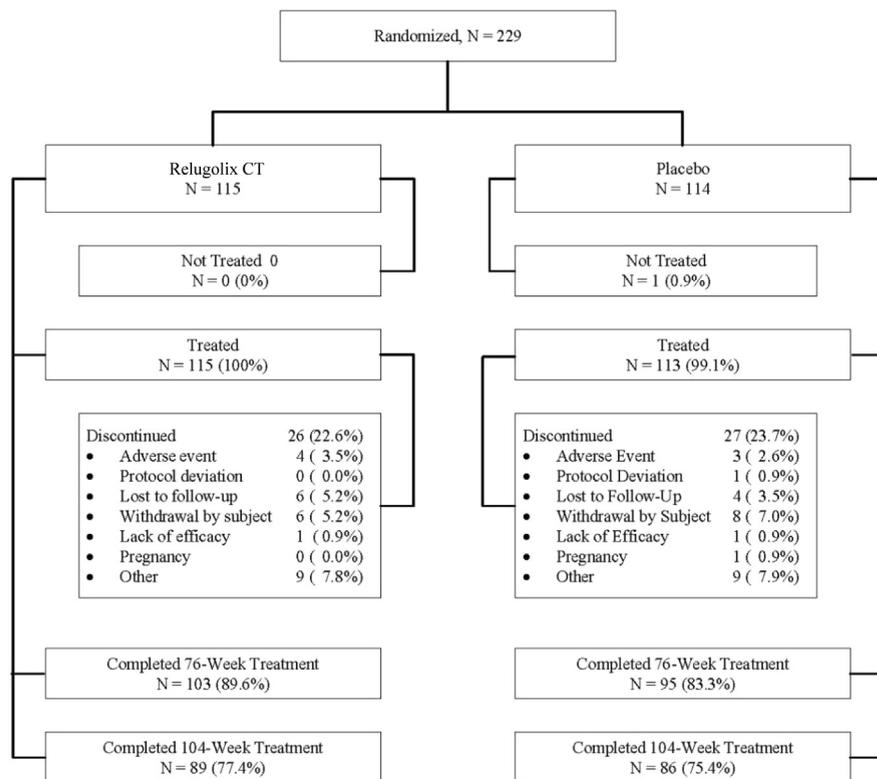
estudio de extensión a largo plazo (LTE)*

* Los pacientes fueron excluidos de los estudios

fundamentales de Liberty si la puntuación Z para

FIGURA S1

Disposición del paciente

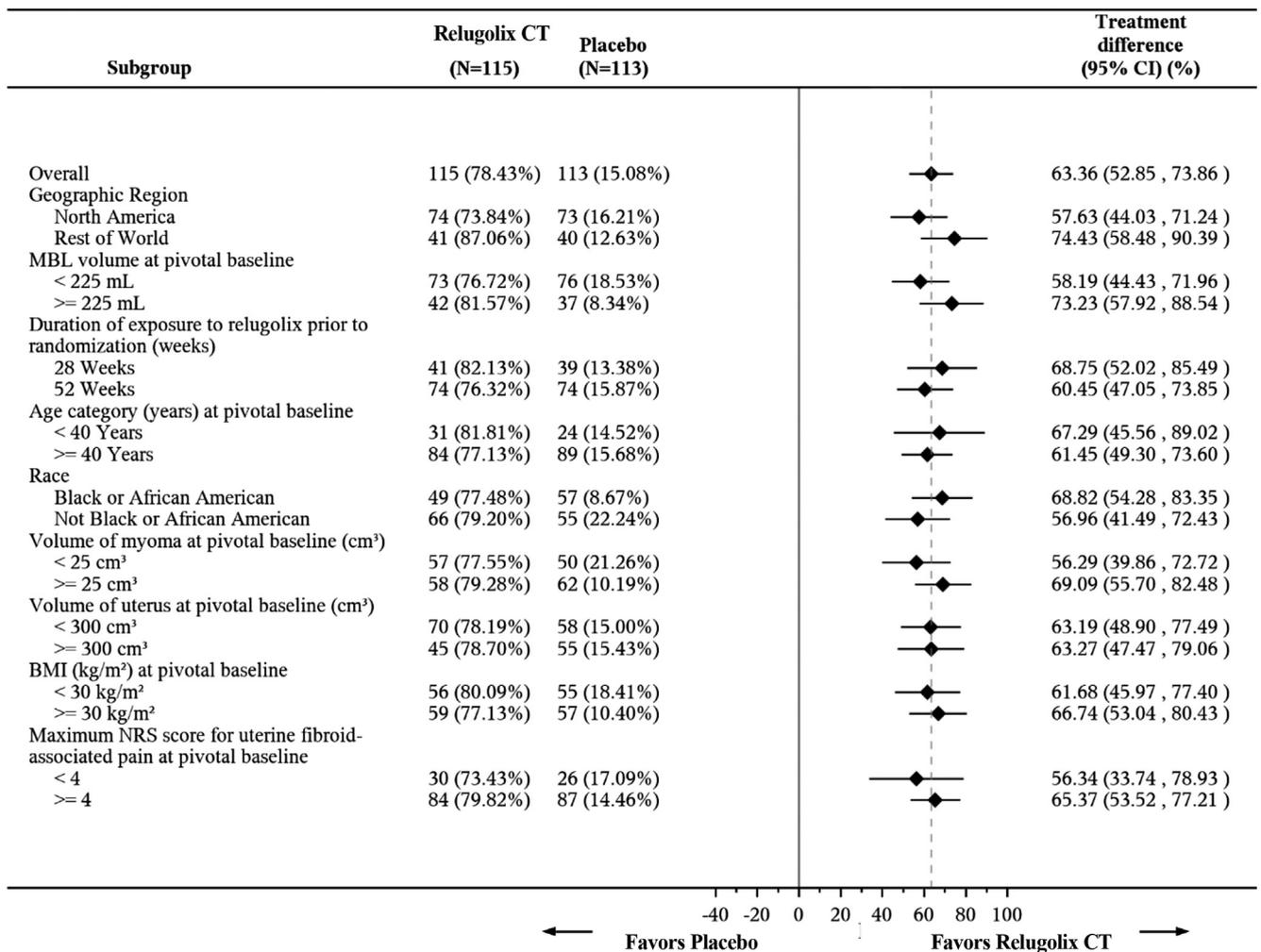


Una mujer en el grupo de placebo fue asignada al azar por error y no recibió tratamiento y, por lo tanto, no fue incluida en la población mITT.

Al-Hendy. Estudio de abstinencia aleatorizado LIBERTY. Am J Obstet Gynecol 2023.

FIGURA S2

Análisis de subgrupos para el criterio de valoración principal* durante el período de tratamiento aleatorio (población mITT)



Proportion of Women who Maintained MBL Volume <80 mL (%)

Abreviaturas: IMC índice de masa corporal; CI intervalo de confianza; E2 estradiol; MLB pérdida de sangre menstrual; guante intención de tratar modificada; norte número de mujeres en el grupo de tratamiento; neta acetato de noretindrona; NRS Escala de calificación numérica.

El número de mujeres y la proporción estimada de mujeres que mantuvieron MBL <80 ml en la semana 76 en cada subgrupo se muestran en el relugolix.βColumnas E2/NETA y placebo.

El IC del 95% de la diferencia de tratamiento para relugolixβE2/NETA versus placebo se calculó mediante una transformación lineal de la diferencia en la función de supervivencia con varianza agrupada.

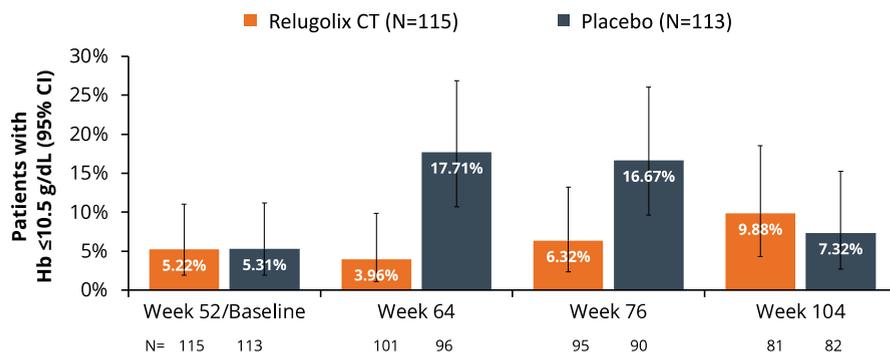
Las barras de error representan IC del 95%.

* El criterio de valoración principal del estudio fue la proporción de mujeres que mantuvieron un volumen de MBL de <80 ml hasta la semana 76, medido mediante el método de cuantificación de hematina alcalina.

Al-Hendy. Estudio de abstinencia aleatorizado LIBERTY. Am J Obstet Gynecol 2023.

FIGURA S3

Proporción de pacientes con hemoglobina $\leq 10,5$ g/dL por visita durante el período de estudio de 52 semanas

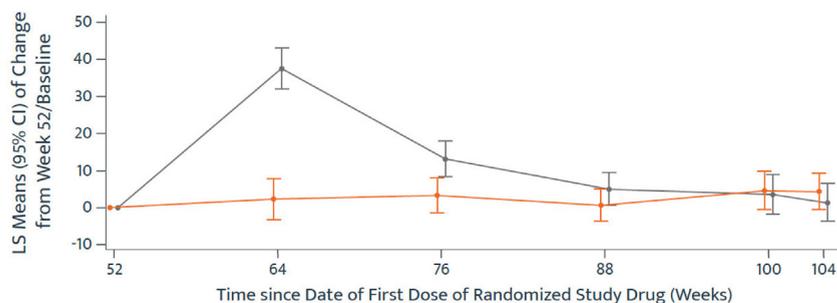


The percentages were calculated using the number of patients with non-missing hemoglobin value at each visit as the denominator (N).
 [1] Based on exact binomial 95% CI (Clopper-Pearson).

Al-Hendy. Estudio de abstinencia aleatorizado LIBERTY. Am J Obstet Gynecol 2023.

FIGURA S4

Cambio medio de mínimos cuadrados desde la semana 52/valor inicial en la puntuación de la subescala de sangrado y malestar pélvico durante el período de estudio de 52 semanas, según lo evaluado por las puntuaciones de UFS-QoL



Number of Patients at Risk

Relugolix CT	115	105	100	95	87	88
Placebo	113	103	93	89	83	81

—●— Placebo —●— Relugolix CT

Abreviaturas: CI=intervalo de confianza; Connecticut=terapia de combinación; LS=mínimos cuadrados; MLB=pérdida de sangre menstrual; guante=intención de tratar modificada; norte=número de mujeres en el grupo de tratamiento; UFS-QoL=Síntoma de fibroma uterino y calidad de vida relacionada con la salud.

Las medias LS y el IC del 95 % se generaron basándose en un modelo de efectos mixtos con tratamiento, visita, MBL inicial del estudio fundamental, duración de la exposición previa a relugolix e interacción tratamiento por visita como efectos fijos, utilizando una matriz de varianza-covarianza no estructurada. Las visitas múltiples para cada paciente se consideraron como un efecto aleatorio dentro de cada paciente. El valor inicial se ajustó adicionalmente para tener en cuenta los cambios con respecto al valor inicial.

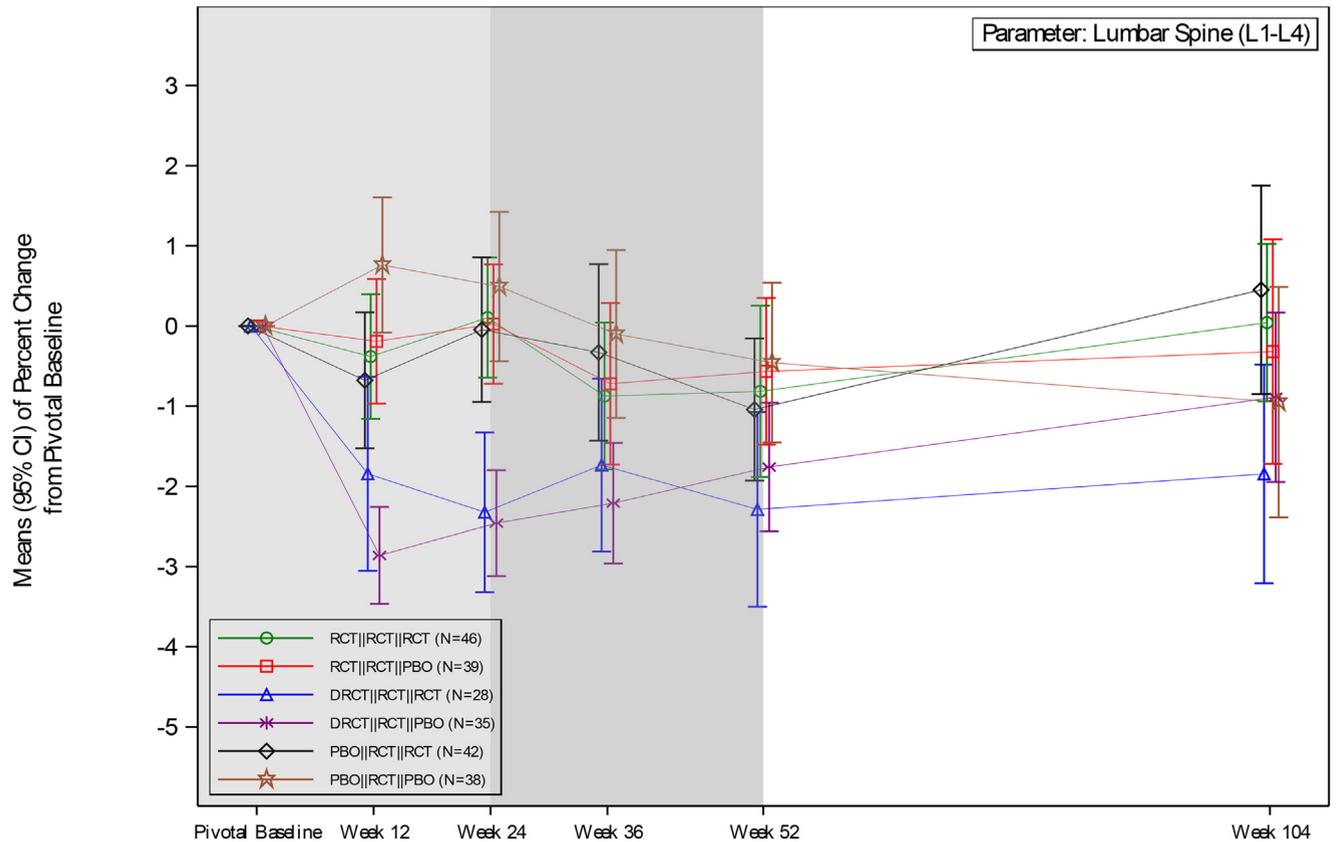
Las barras de error representan IC del 95%.

Al-Hendy. Estudio de abstinencia aleatorizado LIBERTY. Am J Obstet Gynecol 2023.

FIGURA S5

Cambio porcentual desde el valor inicial de LIBERTY 1 y LIBERTY 2 en la densidad mineral ósea por visita para (A) columna lumbar y (B) cadera total

A. Lumbar Spine



No. of Patients	Pivotal Baseline	Week 12	Week 24	Week 36	Week 52	Week 104
RCT RCT RCT	46	40	45	42	43	32
RCT RCT PBO	39	36	33	39	39	26
DRCT RCT RCT	28	27	28	27	28	21
DRCT RCT PBO	35	34	35	35	35	26
PBO RCT RCT	42	41	40	41	42	29
PBO RCT PBO	38	34	37	35	37	27

Abreviaturas: CI%intervalo de confianza; DRCT%terapia de combinación retardada con relugolix (relugolixpE2/NETA retrasado); E2%estradiol; nortenúmero de mujeres en el grupo de tratamiento; neta%acetato de noretindrona; PBO%placebo; ECA%Terapia combinada con Relugolix (relugolixpE2/NETA). Los IC del 95% se construyeron con base en la aproximación a la distribución normal.

Las barras de error representan IC del 95%.

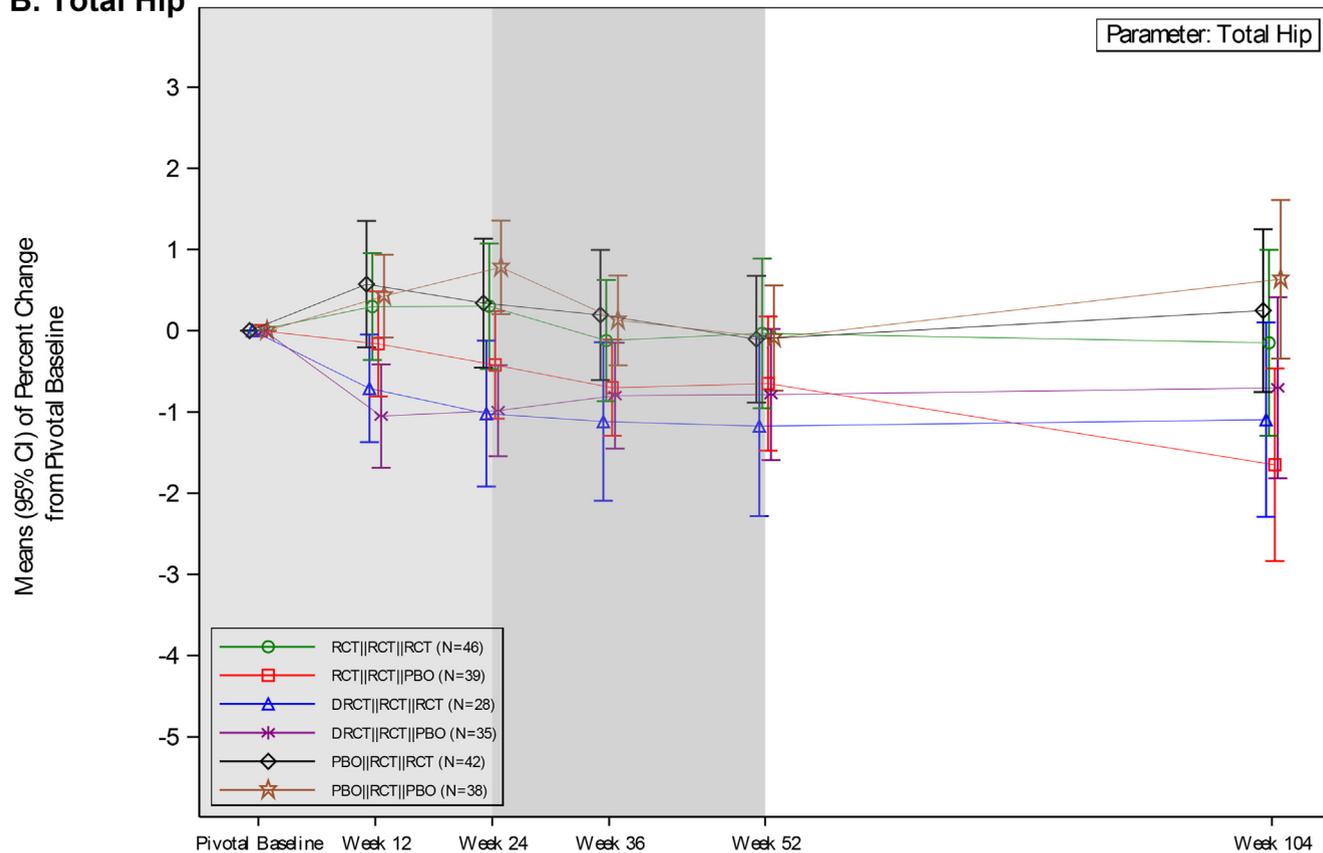
Los grupos mostrados y utilizados para el análisis son combinaciones de los tratamientos en el estudio fundamental, el estudio de extensión y el del estudio de retiro aleatorio. Se incluyen los datos de densidad mineral ósea recopilados desde el inicio fundamental hasta la semana 52 en los estudios LIBERTY 1 LIBERTY 2 y LIBERTY LTE.

Al-Hendy. Estudio de abstinencia aleatorizado LIBERTY. Am J Obstet Gynecol 2023.

FIGURA S5

Continuado.

B. Total Hip



No. of Patients	Pivotal Baseline	Week 12	Week 24	Week 36	Week 52	Week 104
RCT RCT RCT	46	40	45	44	44	31
RCT RCT PBO	39	37	33	38	37	26
DRCT RCT RCT	28	26	26	28	27	21
DRCT RCT PBO	35	33	35	35	35	26
PBO RCT RCT	42	41	40	41	41	31
PBO RCT PBO	38	33	37	36	38	27

Al-Hendy. Estudio de abstinencia aleatorizado LIBERTY. Am J Obstet Gynecol 2023.

TABLA S1

Resumen de eventos adversos que resultaron en la interrupción permanente del tratamiento del estudio por plazo preferido durante el período del estudio de 52 semanas

Término preferido	Placebo (NORTE112)	Combinación de Relugolx Terapia (norte116)*
Número de mujeres con al menos un EA que motivó la interrupción del tratamiento n (%)	3 (2,7%)	2 (1,7%)
Anemia	0	1 (0,9%)
La presión arterial aumentó	0	1 (0,9%)
Diarrea	0	1 (0,9%)
hiperhidrosis	0	1 (0,9%)
Migraña	0	1 (0,9%)
Espasmos musculares	0	1 (0,9%)
faringitis estreptocócica	0	1 (0,9%)
Depresión	1 (0,9%)	0
Flebitis superficial	1 (0,9%)	0
Amnesia global transitoria	1 (0,9%)	0

Abreviaturas: AE%acontecimiento adverso; MedDRA%Diccionario médico de actividades regulatorias. Los

porcentajes se basaron en el número total de mujeres en cada grupo de tratamiento.

Las mujeres con múltiples eventos para un término preferido determinado se contaron solo una vez para cada término

preferido. Los eventos se ordenaron por frecuencia decreciente del término preferido en el grupo de tratamiento con

relugolix CT. Los eventos adversos con acción de interrupción permanente se tomaron del formulario de informe de caso de

EA. MedDRA (versión 22.0).

* Un paciente fue asignado al azar al grupo de placebo pero recibió una dosis de relugolix CT por error; este paciente fue incluido en la población de CT con relugolix para todos los análisis de seguridad.

Al-Hendy. Estudio de abstinencia aleatorizado LIBERTY. Am J Obstet Gynecol 2023.

TABLA S2

Cambio porcentual medio de mínimos cuadrados desde la semana 52/valor inicial en la densidad mineral ósea en la semana 104 durante el período de estudio de 52 semanas (aleatorizado más retratamiento)

Ubicación Visita Estadísticas	Placebo (norte 112)		Relugólix Terapia combinada (Norte 116)*	
	Resultados	% Cambiar de Semana 52/valor inicial	Resultados	% Cambiar de Semana 52/valor inicial
Columna lumbar (L1-L4)				
Semana 52/valor inicial				
norte	111		112	
Medias LS (SE)	1,20 (0,015)		1,19 (0,015)	
IC del 95%	(1,17, 1,23)		(1,16, 1,22)	
Semana 104				
norte	79	79	82	79
Medias LS (SE)	1,18 (0,018)	0,10 (0,311)	1,20 (0,017)	0,81 (0,307)
IC del 95%	(1,15, 1,22)	(-0,52, 0,71)	(1,17, 1,24)	(0,20, 1,41)
cadera total				
Semana 52/valor inicial				
norte	109		112	
Medias LS (SE)	1,04 (0,013)		1,04 (0,013)	
IC del 95%	(1,01, 1,06)		(1,02, 1,07)	
Semana 104				
norte	79	77	83	79
Medias LS (SE)	1,03 (0,014)	- 0,13 (0,304)	1,05 (0,014)	0,34 (0,298)
IC del 95%	(1,00, 1,06)	(-0,73, 0,47)	(1,02, 1,07)	(-0,25, 0,93)

Abreviaturas: ANCOVA: análisis de covarianza; DMO: densidad mineral; CI: intervalo de confianza; máx.: máximo; mín.: mínimo; LS: mínimos cuadrados; norte: número de mujeres en el grupo de tratamiento; Dakota del Sur: Desviación Estándar; SE: Error estándar.

Las estadísticas resumidas se basaron en datos observados.

Se utilizaron datos de DMO corregidos para el análisis evaluados por el laboratorio central de radiología.

[1] Las medias de mínimos cuadrados (LS), la diferencia de las medias de LS para Relugólix CT menos Placebo y su IC del 95% se basaron en el modelo ANCOVA con tratamiento, factores de estratificación (volumen de MBL al inicio del estudio fundamental y duración de la exposición a relugólix antes de aleatorización), raza como factores fijos y edad en la semana 52/valor inicial, valor de DMO en la semana 52/valor inicial e IMC en la semana 52/valor inicial como covariables.

* Un paciente fue asignado al azar al grupo de placebo pero recibió una dosis de relugólix CT por error; este paciente fue incluido en la población de CT con relugólix para todos los análisis de seguridad Al-Hendy. Estudio de abstinencia aleatorizado LIBERTY. Am J Obstet Gynecol 2023.

TABLA SUPLEMENTARIA A

Reglas de censura para el análisis de Kaplan-Meier durante el período de tratamiento aleatorio

Tipo de pacientes	Evento	Evento Tiempo ^a	Censurado	Tiempo de censura ^a
Pacientes que experimentaron una recaída (MBL - 80 ml)	SÍ	Fecha de primera recaída	No	N / A
Pacientes que no experimentaron recaída y tuvieron colección completa de FP	No	N / A	SÍ	Fecha de la última visita de recogida de PF disponible
Pacientes que no tuvieron recaída y tuvieron una recolección de FP incompleta o faltante a. Los pacientes no tuvieron recolección de PF después de la semana 64 b. Los pacientes tuvieron recolección de FP después de la semana 64 i. No hay recogida de FP incompleta o faltante en visitas consecutivas ii. Colección de FP incompleta o faltante en dos visitas consecutivas III. Recolección de FP incompleta o faltante en tres o más visitas consecutivas	No	N / A	SÍ	a. Utilice la fecha de la última visita de recolección de PF disponible si no hay visitas consecutivas con recolección de PF incompleta o faltante; Utilice la fecha de la última visita de recolección de PF disponible antes de las visitas consecutivas con recolección de PF incompleta o faltante. b. Vea abajo i. Fecha de la última visita de recogida de PF ii. Fecha de la última visita de recolección de PF disponible antes de las dos visitas consecutivas con recolección de PF incompleta o faltante III. Fecha de la última visita de recolección de PF disponible antes de las tres o más visitas consecutivas con recolección de PF incompleta o faltante

Abreviaturas: N/A no aplica.

^aEl punto de referencia para el tiempo del evento (o censura) se define a partir de la fecha de la primera dosis del fármaco del estudio aleatorizado. Al-Hendy. Estudio de abstinencia aleatorizado LIBERTY. Am J Obstet Gynecol 2023.

TABLA COMPLEMENTARIA B

Identificación de la recolección incompleta de productos femeninos y derivación del estado de respuesta en cada visita durante el período de tratamiento aleatorio

Colección FP (Sí No)	Motivo por el que no se cobra FP (página CRF)	MBL observado Volumen	FPRR	FP incompleta recopilación	Estado del respondedor
Sí	N / A	<80ml	> 80-100%	Completo	Sí
	N / A	- 80ml	N / A	N / A	No
	N / A	<80ml	<¼80%	Incompleto, Inaceptable	Desaparecido
No	amenorreico	Establecer como 0 ml	100%	Completo	Sí
	El paciente solo presentó manchado que no requirió el uso de productos sanitarios.	Establecer como 4,99 ml	100%	Completo	Sí
	El paciente no pudo recolectar los productos usados según el protocolo.	Desaparecido	0%	Incompleto	Desaparecido
	Visita de retratamiento; No es necesario recoger el producto	N / A	N / A	N / A	N / A
	Retratamiento exitoso; No es necesario recoger el producto	N / A	N / A	N / A	N / A
Otro		Desaparecido	0%	Incompleto	Desaparecido

Abreviaturas: FP¼producto femenino; FPRR¼tasa de devolución de productos femeninos; MBL¼pérdida de sangre menstrual; N / A¼No disponible. Al-Hendy. Estudio de abstinencia aleatorizado LIBERTY. Am J Obstet Gynecol 2023.