

## **Acetato de Ulipristal en el manejo de miomas uterinos**

### **Consideraciones de Seguridad**

#### **Justificación**

Este informe ha sido realizado por el Centro de Evaluación de la Evidencia para las Decisiones en Salud (CEEDS) de la Presidencia Global de Salud, a solicitud de la Comisión de Ginecología como soporte a la elaboración de las recomendaciones sobre el uso de ulipristal en el manejo de la miomatosis uterina.

#### **Problema de salud**

Los miomas uterinos se presentan en mujeres en edad reproductiva, con más frecuencia en mujeres negras y en especial en la cuarta década de la vida(1). En EE UU el 50% de las mujeres entre los 35 y 49 años pueden tener un mioma(2). Estos tumores benignos, al parecer están asociados a una respuesta anormal a la progesterona

#### **Descripción de la tecnología**

El acetato de ulipristal se clasifica como un SPRM: Modulador Selectivo del receptor de la progesterona(3) por su capacidad de generar efectos agonistas, antagonistas o mixtos cuando interactúa con su Receptor de Progesterona (PR). A este grupo también pertenecen también mifepristona, onapristona, lonaprisan.

#### **Otras terapias disponibles**

No parece que el manejo médico sean una intervención eficaz para su manejo definitivo.

La histerectomía es el tratamiento definitivo para los miomas uterinos sintomáticos si no se desea conservar la fertilidad. Otras opciones de manejo incluyen la miomectomía histeroscópica, miólisis histeroscópica o la embolización de la arteria uterina.

#### **Metodología**

Se realizó una revisión rápida de la literatura acorde a las recomendaciones del Manual de Revisiones sistemáticas rápidas del Instituto Global de Excelencia Clínica 2019.

#### **Términos de búsqueda**

Ulipristal , uterine fibroids, leiomyomas, adverse drug reactions, Drug induced liver injury, adverse events

Búsquedas libres en agencias regulatorias: EMA, FDA

#### **Fuentes de Información**

Se consultaron las bases de datos Pubmed, EMBASE, ProQuest

### **Perfil de Seguridad del ulipristal**

El ulipristal fue autorizado por primera vez en febrero de 2012, por la European Medicines Agency (EMA), en esa ocasión su Comité de Medicamentos de uso humano (CHMP) autorizó usarlo en el preoperatorio de miomas uterinos con síntomas moderados a severos de, limitado a 3 meses de tratamiento.

A finales de mayo de 2018, se finaliza el análisis del Balance Riesgo Beneficio iniciado por la aparición de 3 casos de lesión hepática grave que termina en transplante de hígado. La EMA hace recomendaciones para minimizar el riesgo de una rara lesión del hígado asociada al Ulipristal y establece un plan de gestión de riesgo que determina:

1. Algunas mujeres pueden recibir al tratamiento.
2. Está contraindicado si hay problemas hepáticos.
3. Se deben realizar pruebas de función hepática antes, durante y después del tratamiento.
4. Una carta a los pacientes informándoles sobre la necesidad de monitoreo hepático y contactar su médico si desarrollan sintomatología hepática.
5. Usar en más de un ciclo si hay contraindicación de cirugía con un solo ciclo del medicamento

En marzo de 2020, la EMA inicia la revisión de ulipristal tras la aparición de un nuevo caso de insuficiencia hepática que requería transplante hepático(4) a pesar de aplicar las recomendaciones para médicos y pacientes (medir la función hepática antes y durante el tratamiento y si se detectan niveles elevados de enzimas hepáticas suspenderlo inmediatamente)

El 30 septiembre 2020 Allergan retira voluntariamente del mercado Canadiense (5) su marca de Ulipristal, en respuesta al número de casos de lesión hepática grave que requiere transplante hepático. La compañía determinó que no es posible identificar los pacientes con mayor riesgo ni hay ninguna medida que pueda reducir aún más el riesgo. El 24 de septiembre el laboratorio inició el retiro del medicamento del mercado.

En noviembre de 2020(6), el Comité de la EMA responsable de la Farmacovigilancia y la Evaluación del Riesgo (PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) aconseja que estos medicamentos no se comercializaran en la UE.

Por su parte el Comité de Medicamentos de uso humano (CHMP) después de evaluar el balance riesgo beneficio decide autorizar su uso y recomienda:

1. El acetato de ulipristal 5 mg solo debe utilizarse para el tratamiento intermitente de los síntomas, de moderados a graves, de los miomas uterinos, en mujeres que no han alcanzado la menopausia, cuando la embolización de tales miomas y/o las opciones de tratamiento quirúrgico no son adecuadas o han fracasado
2. Se debe monitorizar la función hepática de las pacientes, antes de empezar el tratamiento, durante el mismo y una vez este haya finalizado
3. No se debe iniciar el tratamiento si los niveles de transaminasas son superiores a 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN)
4. Se suspenderá el tratamiento si los niveles de transaminasas son superiores a 3 veces superiores al LSN
5. Se informará a las pacientes acerca del riesgo de daño hepático, instándolas a que interrumpan el tratamiento y acudan al médico en caso de que aparezcan signos y/ síntomas sugestivos del mismo

## Conclusiones y Recomendaciones

1. La implementación del sistema de gestión del riesgo propuesto por la EMA no permite identificar los pacientes con mayor riesgo ni hay ninguna medida que pueda reducir aún más el riesgo asociado al uso de ulipristal.
2. La reducción en el número de pacientes que desarrollan lesión hepática inducida por medicamentos solo se lograría disminuyendo el número de individuos expuestos al medicamento.

## Bibliografía

1. Uterine Leiomyoma [Internet]. [citado 25 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/condition/uterine-leiomyoma>
2. Stewart EA. Miomas uterinos (leiomiomas): descripción general del tratamiento. :38.
3. Wagenfeld A, Saunders PTK, Whitaker L, Critchley HOD. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs): progesterone receptor action, mode of action on the endometrium and treatment options in gynecological therapies. *Expert Opin Ther Targets*. 1 de septiembre de 2016;20(9):1045-54.
4. Dinis-Oliveira RJ, Vieira DN. Acute liver failure requiring transplantation: A possible link to ulipristal acetate treatment? *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2021;129(3):278-82.
5. Government of Canada HC. Allergan Inc. voluntarily withdraws its drug Fibrystal, used to treat uterine fibroids, from the Canadian market [Internet]. 2020 [citado 1 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2020/73939a-eng.php>
6. EMA. CHMP scientific conclusions and PRAC Assessment report of the Review under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data [Internet]. 2020. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products-article-31-referral-chmp-scientific-conclusions-prac\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products-article-31-referral-chmp-scientific-conclusions-prac_en.pdf)