IECS
INSTITUTO DE EFECTIVIDAD CLINICA Y SANITARIA

Ulipristal en miomatosis uterina

Noviembre 2017

Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida Nº 600

Acetato de ulipristal versus Análogos de hormona liberadora de gonadotrofina como estrategia de conservar la fertilidad en pacientes con miomatosis uterina sintomática

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario
✓ Alta	☐ Mayor	☐ Razonable
☐ Moderada	✓ Considerable	✓ Incierto
☐ Baja	☐ Menor	☐ No razonable
☐ Muy baja / Nula	☐ Marginal/Nulo/Incierto	

La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva, aunque hay elementos que favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores

Para ver el detalle sobre las definiciones y la ponderación utilizada ver el Anexo I.

CONCLUSIONES

Evidencia de alta calidad sugiere que el uso de acetato de ulipristal en mujeres de edad fértil con miomatosis uterina sintomática, sería más efectivo y más seguro que los análogos de hormona liberadora de gonadotrofina controlando las metrorragias moderadas y severas, y reduciendo el tamaño tumoral a corto plazo. No se encontraron estudios que evalúen la reducción de tasas de miomectomía o histerectomía.

Las guías de práctica clínica de Latinoamérica, Europa y Canadá consideran al ulipristal como una alternativa válida a los análogos de hormona liberadora de gonadotrofina en mujeres en edad fértil con metrorragias severas, anemia sintomática, miomas mayores a 3 cm y necesidad de preservar el útero.

La mayoría de los financiadores de salud europeos dan cobertura a este tratamiento. No es cubierta por financiadores estadounidenses por no tener aprobación por la agencia regulatoria estadounidense para esta indicación. No se encontraron políticas de salud en Latinoamérica.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Mengarelli C, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. ***Ulipristal en miomatosis uterina.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida Nº 600, Buenos Aires, Argentina. Noviembre 2017. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar

ULIPRISTAL IN UTERINE MYOMATOSIS

CONCLUSIONS

High-quality evidence suggests that the use of ulipristal acetate in women of childbearing potential with symptomatic uterine myomatosis would be more effective and safer than gonadotropin-releasing hormone analogues in controlling moderate and severe metrorrhagias and reducing the tumor size at short term. No studies assessing a reduction in the rates of myomectomy or hysterectomy have been found.

The clinical practice guidelines from Latin America, Europe and Canada consider ulipristal as a valid alternative to gonadotropin-releasing hormone analogues in women of childbearing potential with severe metrorrhagia, symptomatic anemia, more than 3-cm-myomas and the need for uterus preservation.

Most European health sponsors cover this treatment. It is not covered by the United States health sponsors because it is not approved by the American regulatory agency for this indication. No health policies have been found in Latin America.

To cite this document in English: Mengarelli C, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. ***Ulipristal in uterine myomatosis.*** Health Technology Assessment, Rapid Response Report Nº 600, Buenos Aires, Argentina. November 2017. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar

1. Contexto clínico

Los miomas uterinos son los tumores benignos más comunes del tracto reproductivo femenino. Se los conoce también como fibroleiomiomatosis, leiomiomatosis, fibromiomatosis o fibromas uterinos. Se producen por una mutación de los miocitos uterinos ante la estimulación de los receptores de estrógenos que producen factores de crecimiento y de los receptores de progesterona que inducen mitosis e inhiben la apoptosis en miocitos de miomas. Se clasifican en miomas intramurales, submucosos, subserosos y cervicales.[1]

La prevalencia es variable según la edad, se calcula entre 20% y 50% en las mujeres de edad reproductiva y suelen ser asintomáticos. La mayoría se diagnostica entre los 35 a 54 años, siendo un hallazgo frecuente en la población de mujeres que consultan por infertilidad.[1] De acuerdo a su localización y tamaño pueden causar hemorragia uterina anormal, síntomas por compresión pélvica e infertilidad.[2]

El tratamiento del mioma uterino ha sido clásicamente el quirúrgico cuando el objetivo es reducir el tamaño del tumor y aliviar la sintomatología que produce. La miomectomía es la intervención quirúrgica de elección en las pacientes con miomas uterinos que desean preservar su fertilidad. Los miomas de tamaño pequeño que no producen síntomas no requieren de un tratamiento activo.[1]

Se estima que aproximadamente de 3 a 5 billones de dólares se gastan al año en el diagnóstico y tratamiento de la miomatosis uterina en los Estados Unidos, realizándose aproximadamente 200,000 histerectomías anuales.[3]

Los tratamientos médicos se utilizan para reducir el tamaño del mioma y aliviar síntomas. Se los plantea según la Federación Latinoamericana de Sociedades de Ginecología y Obstetricia en cuatro situaciones:[2]

- En mujeres sintomáticas peri menopáusicas o candidatas a cirugías con contraindicaciones médicas para la cirugía
- Como terapia pre-operatoria para reducir el tamaño de los miomas, mejorar la anemia y el nivel de hemoglobina
- Para reducir el tamaño de los miomas, mejorar la sintomatología en mujeres que desean embarazo posterior y buscan preservar su fertilidad, y evitar una histerectomía
- En mujeres que no aceptan tratamiento quirúrgico

Los medicamentos que pueden ser utilizados son:[2]

Para el manejo de los síntomas:

- progestinas orales o intramusculares
- Bajas dosis de anticonceptivos orales: combinación de estrógenos y progesterona
- Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos: el raloxifeno ejerce efectos antiestrogénicos en los miomas
- Inhibidores de aromatasa: exemestano, anastrozol, letrozol.

Para reducción del tamaño del mioma y de los síntomas: [2]

- Análogos de hormona liberadora de gonadotrofina (GNRH): acetato de leuprolide, aprobada para tratamiento de mioma uterino. Induce el bloqueo inmediato y descenso de niveles de LH y FSH, controlan el sangrado uterino y reducen el tamaño tumoral. Presenta como complicación niveles de estrógenos y progesterona a niveles posmenopáusicos.
- Moduladores de los receptores selectivos de progesterona: asoprisnil, mifepristona, telapristona y acetato de ulipristal.

El acetato de ulipristal se postula como una alternativa para el tratamiento de la miomatosis uterina para lograr reducción del tamaño tumoral y control del sangrado ya que podría tener un perfil de seguridad superior a los análogos de hormona liberadora de gonadotrofina.

2. Tecnología

El acetato de ulipristal es un modulador selectivo de los receptores de progesterona de las células del mioma, inhibiendo la proliferación celular y de la matriz extracelular a través de la inducción de apoptosis. También reduce la expresión de citoquinas proinflamatorias. Produce cambios celulares del endometrio miomatoso sin afectar el resto del endometrio ni los vasos sanguíneos.[4]

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) aprobó su uso en el 2012 para la prevención de un embarazo después de relaciones sexuales sin protección o sospecha de falla anticonceptiva y se encuentra en evaluación la indicación para miomatosis uterina (2017).[5] La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) aprobó su uso para miomatosis uterina en el año 2016 y en el 2010 como anticonceptivo [6]. La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó su uso para la miomatosis uterina en febrero del 2017 no aprobando su uso como anticonceptivo.[7]

La dosis recomendada de acetato de ulipristal para la miomatosis uterina es 5 mg, un comprimido por día, ciclos de hasta tres meses. Comenzando el tratamiento en la primera semana de la menstruación. Se pueden realizar hasta cuatro ciclos de tratamiento.[7]

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de ulipristal en miomatosis uterina**.**

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos

clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Mujeres fértiles con miomatosis uterina con síntomas severos
Intervención	Acetato de ulipristal
Comparador	acetato de leuprolide progestinas placebo
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: Reducción de tasas de miomectomía y/o histerectomía, mejoría de los síntomas y reducción del tamaño tumoral. Seguridad: incidencia de eventos adversos.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron dos revisiones narrativas, cuatro GPC, cuatro evaluaciones económicas, y seis informes de políticas de cobertura para el acetato de ulipristal en miomatosis uterina. No se encontraron estudios que comparen el uso de acetato de ulipristal versus miomectomía o histerectomía.

5.1 Eficacia y seguridad

Dos revisiones narrativas (Garnock-Jone y cols[4] y Faustino y cols[8] 2017) sobre el acetato de ulipristal en miomatosis uterina encontraron cuatros ECAS que evaluaban su efectividad y seguridad (PEARL-I PEARL-II, PEARL-III y PEARL-IV) y una serie de casos que evaluaba las tasas de embarazo luego de realizado ciclos completos.

Los estudios PEARL-I y PEARL-II evaluaron la indicación del tratamiento pre-operatorio en mujeres en edad reproductiva (18 a 50 años) sintomáticas (metrorragia moderada a severa). Uno evaluaba el uso de acetato de ulipristal versus placebo (PEARL-I, n = 242), otro lo comparó respecto a acetato de leuprolide intramuscular (PEARL-II, n = 307). El objetivo de ambos estudios fue evaluar el porcentaje de pacientes que reducían la metrorragia y el cambio del tamaño del mioma a la semana 13.

En el estudio PERL-I se aleatorizó 2:1 a las pacientes a acetato de ulispristal 5 mg (n = 98) o 10 mg (n = 98) versus placebo (n=49). El sangrado uterino se controló en el 91% de las mujeres que recibían la dosis de 5 mg, el 92% en las que recibían 10 mg y en el 19% de las que recibían placebo (p < 0,001). Las tasas de amenorrea ocurridas a los 10 días fueron de 73%, 82% y 6% en cada grupo respectivamente. Las tasas de cambio en el tamaño del mioma fueron de -21%, -12% y de +3% (p < 0,001) a la semana 13 en cada grupo respectivamente. No hubo diferencias en los eventos adversos.[9]

El estudio PERL-II (estudio de no inferioridad) se aleatorizó a los pacientes a acetato de ulispristal 5 mg (n = 97) o 10 mg (n = 103) versus acetato de leuprolide intramuscular una vez por mes (n = 101). El control del sangrado uterino fue del 90% para la dosis de 5 mg, del 98% para la dosis de 10 mg y 89% para la rama de acetato de leuprolide. La diferencia de porcentajes en la mejoría de los síntomas entre acetato de leuprolide versus acetato de ulipristal 5 mg fue de 1,2% (IC 95%: -9,3% a 11,8%) y para la dosis de 10 mg fue de 8,8% (IC95%: 0,4% a -18,3%). La media de tiempo de amenorrea fue de 7 días para ulipristal 5 mg, 5 días en ulipristal 10 mg y de 21 días para el acetato de leuprolide. Respecto a los eventos adversos se reportaron sofocos moderados a severos en el ulipristal 5 mg (11%), ulipristal 10 mg (10%) y en el 40% de quienes recibieron acetato de leuprolide.[10]

El tercer estudio (PEARL-III, n = 209 y su extensión con n = 132) evaluó el uso de un ciclo con acetato de ulipristal 10 mg (fase abierta) durante tres meses, seguido con progestina (acetato de norestisterona) o placebo durante 10 días con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo. El tiempo de seguimiento fue de 12 a 18 semanas y luego se realizó un estudio de extensión en donde se realizaron tres ciclos adicionales de acetato de ulipristal a todos los pacientes. Al finalizar el primer ciclo de tratamiento el 78,5% (IC 95%: 72,4% – 80,3%) presentaron amenorrea a los 4 días (rango 2 – 6 días), la reducción del tamaño del mioma fue –45% (IC95%: -66% a -25%) con respecto al tamaño original. Se obtuvieron resultados semejantes al finalizar los ciclos dos, tres y cuatro (rango de reducción -63 a -72 %). El uso de progestina ni el placebo mostraron efectos en la reducción del tamaño del mioma.[11]

El cuarto estudio (PEARL IV, n = 454) evaluaba el uso de acetato de ulipristal por cuatro ciclos a largo plazo (12 meses), se aleatorizó a los pacientes a dosis de 5mg (n = 228) o 10mg (n = 223). El estudio mostró similares resultados a los realizados previamente en términos de control de metrorragia y reducción del mioma uterino luego de cuatro ciclos de tratamiento.[12]

Las revisiones describen además una serie de casos de 23 mujeres fértiles con miomatosis uterina tratadas con acetato de ulipristal sin la necesidad de realizar miomectomía. El 71 % de estas pacientes lograron embarazos a término sin complicaciones.

Fernandez y cols [13]publicaron el 2017 un estudio prospectivo observacional patrocinado por los fabricantes de la droga como requisito de la EMA para evaluar la seguridad del acetato de ulipristal. Se incluyeron mujeres pre-menopáusicas con miomatosis uterina sintomática que tenían indicación de histerectomía a las cuales se le dio acetato de ulipristal 5 mg durante tres meses (n = 197). El tiempo de seguimiento fue de 15 meses. Hubo una pérdida de seguimiento del 25% (49/197). El 58,4 % de las pacientes requirió miomectomía luego del tratamiento de tres meses. La mejoría de los síntomas fue medida por escala de impresión clínica global (del inglés *The Clinical Global Impressions Scale*). Luego del tratamiento el 49,6% manifestó mejoría de los síntomas y un 17,9% manifestó marcada mejoría. A

los 6 meses el 71 % de las pacientes manifestaron mejoría de la amenorrea, esta mejoría se mantuvo a los 15 meses. Los síntomas adversos más frecuentes asociados al uso de la droga fueron dolor de cabeza (3%), sofocos (2,5%). Se reportó un solo caso de leimiosarcoma no asociado al acetato de ulispristal.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

No se encontraron reportes de evaluaciones de tecnología sanitaria del acetato de ulipristal en miomatosis uterina.

5.3 Costos de la tecnología

Fernandez y cols publicaron el 2017 una evaluación económica para evaluar el impacto económico del uso de acetato de ulipristal como indicación pre-quirúrgica en mujeres con miomatosis uterina (efectividad de los estudios PERL) versus mujeres a las que se les realizó histerectomía (datos de número de histerectomías realizadas por el sistema de salud) en Francia. El uso de acetato de ulispristal podría evitar 1132 cirugías por año (modelo predictivo). Concluyen que su uso es costo-efectivo, estimando un ahorro al sistema de salud francés de 5 billones de euros al año.[14]

Zakiyah y cols publicaron el 2017 un estudio de costo-minimización para evaluar el impacto económico del tratamiento con acetato de ulipristal versus acetato de leuprolide en miomatosis uterina con indicación quirúrgica en mujeres sintomáticas con miomas uterinos mayores de 3cm en Holanda. Concluyen que el uso de acetato de ulipristal ahorra recursos económicos al sistema de salud basado en la forma de administración de este tratamiento y que podría reducir el número de histerectomías.[15]

Tosoi y cols publicaron el 2015 un estudio de costo-utilidad canadiense comparando el uso de acetato de ulipristal versus acetato de leuprolide en mujeres con miomatosis sintomática moderada a severa. El acetato de ulipristal se asoció con reducción de metrorragia con menos síntomas de sofoco que el acetato de leuprolide a un costo más bajo.[16]

Nagy y cols publicaron el 2014 un estudio de costo-efectividad comparando el uso de acetato de ulipristal respecto a la histerectomía en Hungría. Concluyen que el agregado de este tratamiento es costo efectivo (ICER 3575 €/QALY).[17]

En Argentina el costo del tratamiento completo con acetato de ulipristal 5 mg (1 comprimido por día durante tres meses) es de AR$ 14805 (pesos argentinos, Noviembre/2017), equivalentes a USD 830 (dólares estadounidenses, noviembre/2017).[18]

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

La Federación Latinoamericana de Sociedades de Ginecología y Obstetricia recomiendan el uso de acetato de ulipristal así como análogos de hormona liberadora de gonadotrofina (acetato de leuprolide) para el manejo de miomatosis uterina en mujeres sintomáticas (metrorragia moderada a severa y dolor pélvico) que tengan contraindicación a cirugía, presenten anemia severa y como tratamiento previo al tratamiento quirúrgico. No se encontraron políticas de cobertura latinoamericanas.[2]

Las GPC y políticas de cobertura europeas recomiendan el uso de acetato de ulipristal en mujeres con metrorragia moderada a severa con miomas uterinos mayores a 3 cm con síntomas de anemia asociada. También se recomienda en mujeres en edad fértil como tratamiento previo a la miomectomía o histerectomía.[19]

La GPC de la Asociación de ginecología y obstetricia de Canadá del año 2015 sugiere que el tratamiento de mujeres con miomatosis uterina en mujeres menopáusicas es la histerectomía. En mujeres en edad fértil el tratamiento dependerá de la sintomatología, el tamaño y localización del mioma, la necesidad de preservar el útero pudiéndose indicar acetato de ulipristal así como análogos de hormona liberadora de gonadotrofina. En el caso que los síntomas no se puedan controlar, la miomectomía submucosa es el tratamiento de elección.[20]

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiador o Institución	País	Año	Miomatosis Uterina
Políticas de Cobertura	**ARGENTINA**			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#)[21]	Argentina	2004/2016	No
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS[22]	Brasil	2017	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar[22]	Brasil	2017	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#)[23]	Chile	2017	NM*
	POS (#)[24]	Colombia	2017	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#)[25]	México	2017	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#)[26]	Uruguay	2017	NM*
	OTROS PAÍSES			
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)[27]	Alemania	2016	Si
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#)[28]	Australia	2016	Si
	Provincial Funding Summary[29]	Canadá	2016	Si
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)[30]	Canadá	2015	Si
	Haute Autorité de Santé (HAS)[31]	Francia	20XX	Si
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)[32]	EE.UU.	2017	NM
	Aetna[33]	EE.UU.	2017	NM
	Anthem[34]	EE.UU.	2017	NM
	Cigna[35]	EE.UU.	2016	No
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)[19,36]	Reino Unido	2015	Si
Guías de práctica	Diagnóstico y tratamiento de mioma uterino[3]	México	2009	NM
	Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología[2]	Latinoamérica	2015	Si
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Reino Unido	2016	Si
	The American College of Obstetricians and Gynecologists[37]	EE.UU	2014	No

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM" en color rojo.*

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida*: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las*

Informe de Respuesta Rápida

Ulipristal en miomatosis uterina

Fecha de realización: Noviembre del 2017

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: http://www.iecs.org.ar/contacto/

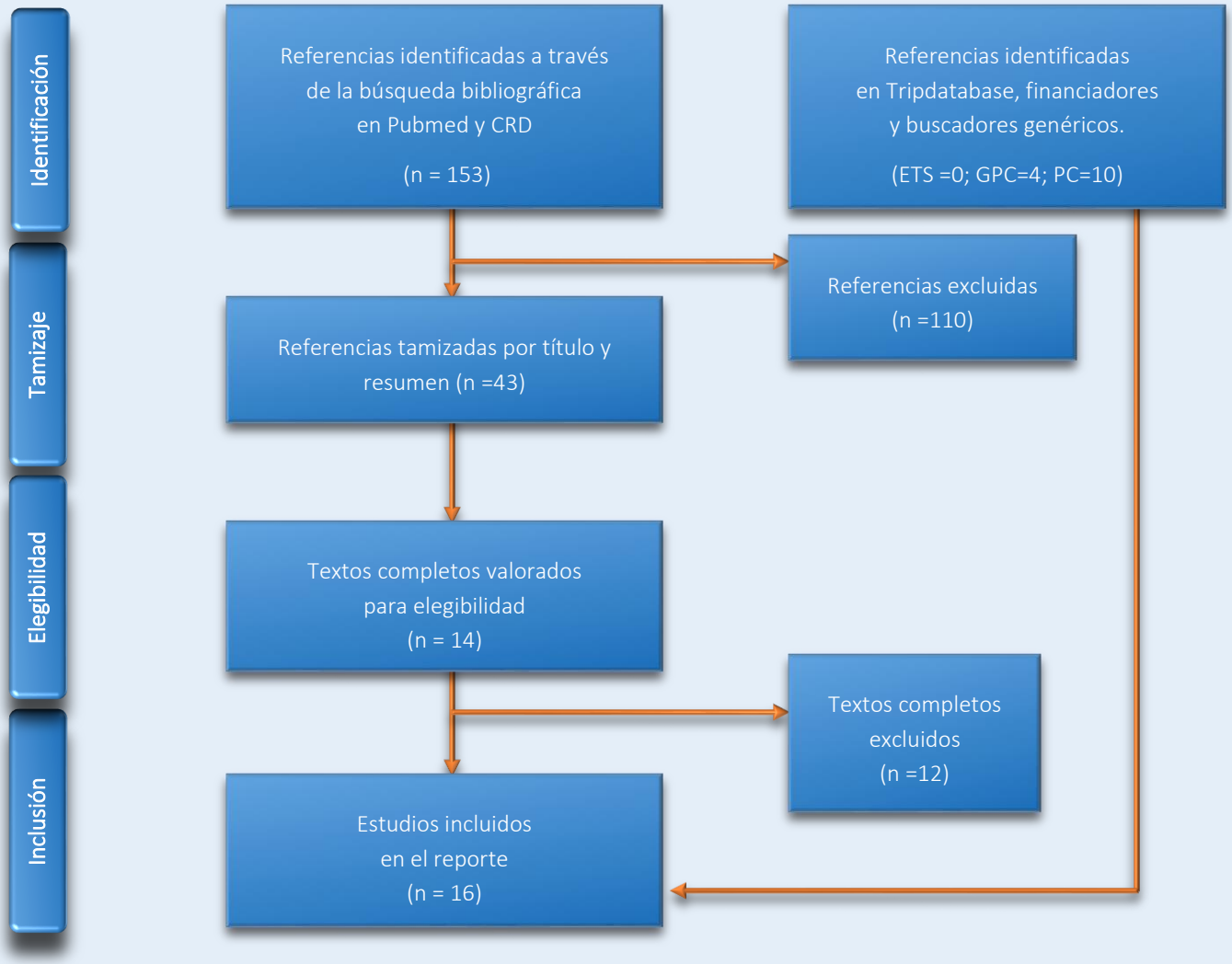
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

Para la búsqueda de información en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Ulipristal[Supplementary Concept] OR Ulipristal Acetate[Supplementary Concept] OR ellaOne[tiab] OR Ulipristal[tiab] OR Esmya[tiab]) AND (**Myoma[Mesh] OR** Uterine Myoma*[tiab] OR Myomatos*[tiab] OR **Leiomyoma[Mesh] OR** Leiomyom*[tiab] OR Fibromyoma*[tiab] OR Uterine Fibroma[tiab] OR Uterine Fibroid*[tiab])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



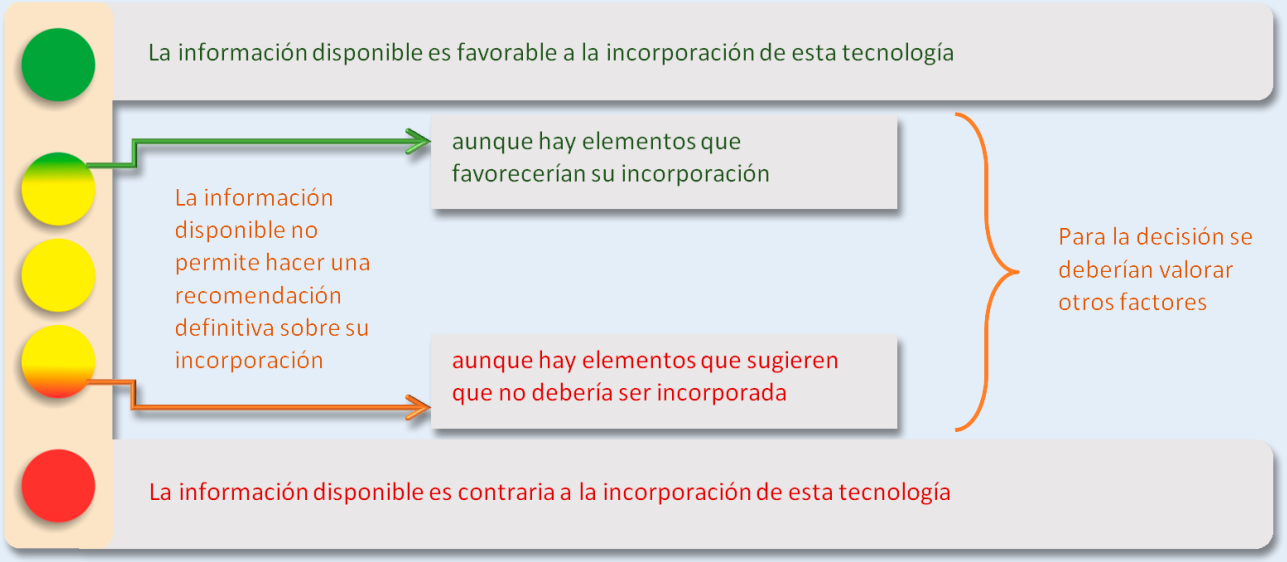
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 2. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato	
Calidad de la evidencia (basada en GRADE)[€]	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.
Beneficio neto (basada en IQWiG)[¥]	
Mayor	Sobrevida (RR ≤0,85) ó Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR ≤0,75)
Considerable	Sobrevida (RR >0,85 y ≤ 0,95) Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR >0,75 y ≤0,90) Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR ≤0,80)
Menor	Sobrevida (RR >0,95 y < 1) Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR >0,90 y <1) Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR >0,80 y ≤0,90)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.
Costo-efectividad e impacto presupuestario (desarrollado por IECS)	
Razonable	Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina **ó** Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo en Argentina y no hay motivos para pensar en un impacto presupuestario / organizacional elevado (sobre todo porque no aplica a una población grande) **ó** El impacto presupuestario esperado es pequeño, no es un costo alto en relación a su comparador, afecta a una población pequeña y la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo hace creer que podría ser costo-efectivo.
Incierto	No cumple criterios para Razonable o para No razonable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No razonable	Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina **ó** Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad, hay motivos para pensar que NO sería costo-efectivo en Argentina (el costo es alto en relación a su comparador, y además la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo no parece razonable).

[€]Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ : British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926.

[¥] Institute for Quality and Efficiency in Health Care. IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods. Cologne, Germany. 2015. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/

[‡]Haynes RB, et.al. BMJ (Clinical research ed.). 2005;330(7501):1179.

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Acetato de ulipristal en mujeres de edad fértil con miomatosis uterina sintomática

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.

SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Mujeres en edad fértil con miomatosis uterina sintomática en las que se desean preservar la fertilidad que presenten:

- Mioma uterino mayor a 3 cm
- Metrorragia moderada a severa
- Anemia sintomática (Hb menor a 10,5)
- Fallo terapéutico a tratamientos médicos (ej.: progestinas, anticonceptivos orales)
- Indicación de tratamiento quirúrgico (histerectomía, miomectomía)

DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Acetato de ulipristal (comprimidos de 5 mg) se deberá ingerir 1 comprimido por día durante tres meses. Iniciando el tratamiento en la primera semana de menstruación.

Duración del tratamiento: se pueden realizar hasta cuatro ciclos de tres meses cada uno.

REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Para la cobertura del acetato de ulipristal la paciente deberá cumplir con los siguientes requisitos:

- Documentación: Resumen de historia clínica que confirme la sintomatología de la paciente y los tratamientos previos.
- Pruebas complementarias que respalden o justifiquen el diagnóstico y sintomatología: ecografía ginecológica, pruebas de laboratorio (hemograma, hemoglobina entre otros)
- Fundamentación de solicitud de ulipristal con firma y sello del médico tratante (especialista en ginecología) y del auditor médico del agente de seguro.

BIBLIOGRAFÍA

1. J FFP. Mioma uterino. Manifestaciones clínicas y posibilidades actuales de tratamiento conservador. *Med Integral* 2002;40(5):190-195.
2. Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología. Manejo Medico de Miomatosis Uterina 2015. http://www.fasgo.org.ar/images/MANEJO-MEDICO-DE-MIOMATOSIS-UTERINA-2015.pdf. Accessed 2 noviembre 2017.
3. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud Mexico CENETEC. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de Miomatosis Uterina 2009. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/082_GPC_Miomatosisuterina/MIOMATOSIS_EVR_CENETEC.pdf. Accessed 2 noviembre 2017.
4. Garnock Jones K Duggan S. Ulipristal Acetate: A Review in Symptomatic Uterine Fibroids. *Drugs.* 2017 77(1665).
5. Food and Drug Administration FDA. ELLA (ulipristal acetate) tablet. 2012. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/022474Orig1s007Lbl.pdf. Accessed 2 noviembre 2017.
6. European Medicines Agency EMA. Ulipristal acetate 5 mg tablets summary of product characteristics. 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002041/WC500131813.pdf. Accessed 2 noviembre 2017.
7. Administración Nacional de Medicamentos AyTMA. Ulipristal Disposición 1109 2017. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2017/Dispo_1109-17.pdf Accessed 2 noviembre 2017.
8. Faustinoa Martinhob F. Update on medical treatment of uterine ibroids. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2017;216:61-68.
9. Donnez J Tatarchuk T. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery. *N Engl J Med* 2012;366:409-420
10. Donnez J Tomaszewsk J. Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids. *N Engl J Med 2012.* 2012;366:421-432
11. Donnez J Vazquez F. Long-term treatment of uterine fbroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril.* 2014 101(6):1565-1573
12. Donnez J Donnez O. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril.* 2015 105(1):165-173.
13. Fernandez H Descamps P. Real-world data of 197 patients treated with ulipristal acetate for 4 uterine fibroids: PREMYA study French population main outcomes. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017. http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2017.06.006. Accessed 2 noviembre 2017.
14. Fernandez H Jourdain. Economic impact of ulipristal acetate on surgical procedures for uterine fibroids in France. 2017. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5588963/. Accessed 2 noviembre 2017
15. Zakiyah N Postma M. Ulipristal acetate for pre-operative treatment of moderate to severe uterine fibroids in women of reproductive age in The Netherlands: cost minimization analysis and budget impact analysis. 2017 dx.doi.org/10.1080/13696998.2016.1254090. Accessed 2 noviembre 2017
16. Tsoi B Blackhouse G. Incorporating ulipristal acetate in the care of symptomatic uterine fibroids: a Canadian cost-utility analysis of pharmacotherapy management. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2015 7:213-225.
17. Nagy B Gyorgy T. The cost-effectiveness of ulipristal acetate tablets in treating patients with moderate to severe symptoms of uterine fibroids. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2014 175(75-81).
18. Kairos. Listado de precios 2017. http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-ginopristal-26503. Accessed 2 noviembre 2017
19. The National Institute for Health and Care Excellence NICE. HeaHeavy menstrual bleeding: assessmentvy menstrual bleeding: assessment and managementand management. 2016. https://www.nice.org.uk/guidance/cg44/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-975447024325. Accessed 2 noviembre 2017.
20. Executive and Board of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The Management of Uterine Leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(2):157-178.
21. Ministerio de Salud. Superintendecia de Servicios de Salud. Resolución 46/2017. 2017: https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNorma/158769/20170208. Accessed 2 noviembre 2017.
22. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS. Recomendações sobre as tecnologias avaliadas. 2017. http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacao-ordem-alfabetica. Accessed 2 noviembre 2017

23. Superintendenicia de salud. Ministerio de Salud de Chile. Listado de prestaciones específicas anexo decreto régimen de garantías explícitas en salud. 2016. http://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/07/LEP_2016_RECTIFICATORIO.pdf.
24. Ministerio de Salud Colombia. http://pospopuli.minsalud.gov.co/paginas/HomeMedicamentos.aspx. Accessed 2 noviembre 2017.
25. Dirección de Prestaciones Médicas Unidad de Atención MédicaCoordinación de Unidades de Médicas de Alta Especialidad Mexico. Cuadro Básico institucional de equipo médico 2016. http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/index/EDICION_2016_MEDICAMENTOS.pdf. Accessed2 de noviembre 2017.
26. Fondo Nacional de Recursos Uruguay. Normativa de Cobertura. 2017. http://www.fnr.gub.uy/tratamientos_con_medicamentos. Accessed 2 noviembre 2017.
27. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). 2013. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-865/2015-05-28_Modul2_Olaparib.pdf. Accessed 2 noviembre 2017.
28. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Ulipristal acetate,tablet, 5 mg,esmya®, Vifor australia pty ltd. 2016. https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-ulipristal-acetate-161019-pi.pdf. Accessed 2 noviembre 2017.
29. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2017. https://www.cadth.ca/search?keywords=pelvic+congestion+syndrome. Accessed 2 noviembre 2017.
30. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Management of Uter ine Fibroids. 2016 www.effectivehealthcare.ahrq.gov Accessed 2 noviembre 2017.
31. Haute Autorité de Santé (HAS). Coverage polcity. 2017. https://www.has-sante.fr//portail/jcms/r_1455081/Home-page. Accessed 2 noviembre 2017.
32. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Ulipristal Acetato. 2017. https://search.cms.gov/search?utf8=%C3%A2%C5%93%E2%80%9C&affiliate=cms-new&dc=&query=Ulipristal+Acetate&commit=Search. Accessed 2 noviembre 2017.
33. Aetna. Fibroid Treatment - Medical Clinical Policy Bulletins. 2017. http://www.aetna.com/cpb/medical/data/300_399/0304.html. Accessed 2 noviembre 2017.
34. Anthem. Ulipristal acetate. 2017. https://www.anthem.com/ca/search/?q=Ulipristal%2520acetate%25205%2520mg%2520tablets%2520%2520summary%2520of%2520product%2520characteristics. Accessed 2 noviembre 2017.
35. Cigna. Ulipristal acetate. 2015. https://www.cigna.com/healthwellness/hw/medications/ulipristal-d07495a1. Accessed 2 noviembre 2017.
36. El Servicio Nacional de Salud NHS. Ulipristal acetate (Esmya®) 5mg Tablets for the treatment of moderate to severe symptoms of uterine fibroids prior to surgery. 2013. https://www.nhs.uk/conditions/fibroids/treatment/ Accessed 2 noviembre 2017.
37. Gynecologists TACoOa. uilpristal acetate. 2014. https://www.acog.org/. Accessed 2 noviembre 2017