

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 98-2023/V1/14022023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de relugolix/estradiol/noretisterona (Ryeqo®) en el tratamiento de los síntomas moderados o graves de los fibromas uterinos en mujeres en edad fértil

Fecha de publicación: 14/02/2023

INTRODUCCIÓN

Los fibromas uterinos (también llamados miomas uterinos y leiomiomas) son tumores benignos y hormonosensibles de la musculatura lisa del útero. La sensibilidad hormonal es común a la observada en la endometriosis: se desarrolla durante la época reproductiva (actividad hormonal) y se enlentece tras la menopausia. Los estrógenos son responsables del crecimiento de los miomas, aunque este crecimiento se regula por otros mediadores como progesterona y factores de crecimiento locales. Es el tumor más común en el tracto reproductivo femenino en las mujeres premenopáusicas.

Aunque la mayoría de las mujeres con fibromas son asintomáticas, estos fibromas son unos de los mayores responsables de la morbilidad ginecológica y tienen un importante impacto en la salud de la mujer y en su calidad de vida. También pueden disminuir la fertilidad. Los síntomas más comunes son metrorragia, dismenorrea, anemia, frecuencia urinaria y dolor abdominal. Los tratamientos actuales incluyen tratamientos farmacológicos, procedimientos mínimamente invasivos y cirugía mayor. (1)

Se estima que un 25% de las mujeres en edad reproductiva con fibromas uterinos presentan síntomas y de ellas otro 25% necesitarán tratamiento debido a la gravedad de los mismos. (2)

Una revisión sistemática publicada refiere una incidencia de fibromas uterinos (dependiente de la población de estudio y de métodos diagnósticos) entre 217 y 3.745 casos por cada 100.000 mujeres y una prevalencia entre 4,5 y 68,6% dependiendo de la población de estudio y de los métodos diagnósticos. (3) La prevalencia de los fibromas uterinos se incrementa según la edad y es mayor en el grupo de 50-54 años.(2)

La incidencia de los fibromas uterinos entre la población hispánica y asiática es parecida a la de la población caucasica, si bien la incidencia en mujeres afroamericanas es aproximadamente 3 veces superior que en otras poblaciones. (3)

Otros factores de riesgo son: la edad, historia familiar de fibromas uterinos, hábito tabáquico, tiempo desde el último parto, estado premenopáusico, hipertensión y elevado índice de masa corporal. (3)(4)

Las opciones actuales de tratamiento en el manejo de los fibromas incluyen cirugía conservadora (miomectomía) y radical (histerectomía). La elección dependerá de la edad de la paciente, la gravedad de los síntomas, las características de los fibromas (número, localización y volumen) y otros factores como el deseo gestacional y tiempo hasta la menopausia. (5)

En los últimos años un elevado número de pacientes ha rehusado el tratamiento quirúrgico, lo ha pospuesto o no son candidatas, por lo que se ha buscado una alternativa a estos procedimientos. (5) Los fármacos utilizados actualmente en esta patología son agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) (leuprorelina, goserelina, triptorelina) y el acetato de ulipristal.

Los agonistas de GnRH fueron los primeros en ser utilizados desde los años 80. Estos péptidos sintéticos, estructuralmente similares a la hormona GnRH, tienen una acción directa sobre la hipófisis, inhibiendo la secreción de gonadotropinas y la síntesis de esteroides endógenos y limitando el crecimiento de los fibromas uterinos debido a la supresión de la secreción de gonadotropinas. Estos fármacos inducen un estado de hipoenestrogenismo, por lo que no son bien tolerados debido a sus efectos adversos (sofocos, sequedad vaginal, disminución de la libido y reducción de la densidad mineral ósea), lo que obliga a que su empleo no exceda los 6 meses de tratamiento. (5)

El acetato de ulipristal, un modulador selectivo del receptor de progesterona, ha demostrado eficacia en el tratamiento de los fibromas uterinos incluso seis meses después de la finalización del tratamiento. Es muy efectivo en la reducción del sangrado menstrual y del volumen del fibroma, si bien, su uso está restringido al tratamiento intermitente en mujeres no candidatas a cirugía o a embolización debido a problemas de seguridad a nivel hepático, incluyendo daño hepático que hizo necesario un trasplante. (5)(6)

En la tabla 1 se resumen las características principales de estos tratamientos alternativos a relugolix/estradiol/noretisterona. Se ha propuesto el uso de otros tratamientos como anticonceptivos orales o sistemas intrauterinos que liberan levonorgestrel para el control de síntomas asociados a los fibromas, pero su evidencia es limitada y su efecto controvertido. (7-9)

RELUGOLIX/ESTRADIOL/NORETISTERONA ACETATO (RYEQO®)

Relugolix/estradiol/noretisterona está indicado en el tratamiento de los síntomas moderados o graves de los fibromas uterinos en mujeres en edad fértil.

Se presenta en comprimidos recubiertos con película de 40 mg de relugolix, 1 mg de estradiol (como hemihidrato) y 0,5 mg de noretisterona acetato. La dosis recomendada es de 1 comprimido administrado una vez al día, aproximadamente a la misma hora, con o sin alimentos.

Al inicio del tratamiento, la primera dosis debe ser administrada dentro de los 5 días posteriores al inicio del sangrado menstrual. Si la combinación relugolix/estradiol/noretisterona se administra en otros días del ciclo menstrual podrían aparecer sangrados irregulares, ocasionalmente importantes.

Farmacología

Ryeqo® está compuesto de tres principios activos: relugolix, un antagonista oral no peptídico del receptor GnRH en la hipófisis; estradiol, estrógeno endógeno y noretisterona, un progestágeno sintético.

El bloqueo de los receptores GnRH por parte de relugolix origina una disminución de los niveles de LH y FSH y como consecuencia una reducción en las concentraciones de estrógenos, progesterona y testosterona. La disminución de estas concentraciones inducirá una situación hormonal similar a la postmenopáusicas con efectos adversos en la densidad mineral ósea y elevada frecuencia de sofocos. La combinación con estradiol y noretisterona persigue el objetivo de mantener concentraciones de estrógenos y progesterona en rango terapéutico para minimizar la afectación ósea y los síntomas vasomotores.

No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal.

Está contraindicado en pacientes en las que se produce una alteración de los valores hepáticos y no se normalizan. No es necesario ajustar la dosis en insuficiencia hepática leve o moderada.

Eficacia

La eficacia de relugolix/estradiol/noretisterona se evaluó en 2 estudios pivotaes (MVT-601-3001 (LIBERTY 1) y MVT-601-3002 (LIBERTY 2) y 2 estudios de extensión (MVT-601-3003 y MVT-601-035). (10)

Los estudios MVT-601-3001 y MVT-601-3002 son 2 ensayos replicados a nivel internacional, fase III, multicéntricos y doble ciego de 24 semanas.

La población de estudio fueron mujeres premenopáusicas con edades entre 18 y 50 años; con importante sangrado menstrual asociado a fibromas uterinos (≥ 80 mL por ciclo durante 2 ciclos o ≥ 160 mL en un ciclo medido por el método de la hematina alcalina) durante el periodo de screening.

Las pacientes con una z-score en la densidad mineral ósea $< -2,0$ en espina dorsal, cadera o cabeza de fémur o historia

de osteoporosis fueron excluidas del estudio. El uso de terapia hormonal anticonceptiva también fue excluyente, y las pacientes firmaron el consentimiento para el uso de anticoncepción no hormonal hasta 30 días después de la última dosis del medicamento de estudio.

Los estudios pivotaes tenían 3 brazos: relugolix 40 mg + estradiol (E2) 1 mg y noretisterona acetato (NETA) 0,5 mg durante 24 semanas; placebo durante 24 semanas o relugolix 40 mg en monoterapia durante 12 semanas seguido de relugolix 40 mg junto a E2/NETA durante 12 semanas.

La media de edad de las pacientes fue de 42 años y el índice de masa corporal fue de $31,7 \text{ kg/m}^2$.

Aproximadamente el 44,7% eran de raza blanca, 49,4% eran de raza negra y el 5,9% de otras razas.

La variable principal de eficacia de los estudios pivotaes fue el porcentaje de pacientes respondedoras en el grupo de estudio que alcanzan un volumen de sangrado menstrual inferior a 80 mL y al menos una reducción del 50% del volumen de sangrado menstrual en los últimos 35 días de tratamiento, medido por el método de la hematina alcalina.

Entre las variables secundarias de eficacia de ambos estudios pivotaes se encuentran: el número de pacientes con amenorrea durante los últimos 35 días de tratamiento; el número de pacientes con valor basal de hemoglobina $\leq 10,5 \text{ g/dL}$ con mejora en 2 puntos en los niveles de hemoglobina en la semana 24, el número de pacientes con valor basal de la escala numérica del dolor (NRS) ≥ 4 que alcanzan un valor inferior o igual a 1 en dicha escala asociado a fibroma uterino y el porcentaje de cambio en el volumen del fibroma uterino en la semana 24.

La variable principal y varias variables secundarias se centran en la reducción del sangrado menstrual, el síntoma más común de los fibromas uterinos.

Los resultados de los ensayos clínicos se reflejan en las tablas 2 (LIBERTY 1) y 3 (LIBERTY 2). La diferencia de respuesta, considerada como pacientes en las que el flujo menstrual fue inferior a 80 mL y con una reducción igual o mayor al 50% fue del 54,54% en el ensayo LIBERTY 1 y del 56,47% en el LIBERTY 2, estadísticamente significativa a favor del tratamiento en ambos casos.

Entre los objetivos secundarios, cabe reseñar que la amenorrea en los últimos 35 días de tratamiento apareció con más frecuencia en el grupo experimental, con una diferencia frente a placebo del 46,83% de las pacientes en el LIBERTY 1 y el 47,30% en el LIBERTY 2, con $p < 0,0001$ en ambos casos. Las pacientes que presentaron valores de hemoglobina basal $\leq 10,5 \text{ g/dL}$ fueron un 32% en el LIBERTY-1 y un 44% en el LIBERTY-2. En este subgrupo, mejoraron los valores de hemoglobina por encima de 2 g/dL , con diferencias del 28,26% ($p = 0,037$) en LIBERTY-1 y 55,88% ($p < 0,0001$) en LIBERTY-2 a favor del grupo experimental en ambos estudios.

La reducción de volumen del fibroma uterino no alcanzó diferencias significativas en ninguno de los dos estudios. El porcentaje de reducción del volumen uterino total fue superior en el grupo experimental, con diferencias de -

15,1% ($p < 0,001$) en el ensayo LIBERTY 1 y -12,2% ($p = 0,008$) en el LIBERTY 2.

Se realizó un análisis de subgrupos en los ensayos LIBERTY 1 y 2. Los factores preespecificados incluyeron la raza, la edad, la región geográfica, el índice de masa corporal y el volumen de sangrado menstrual. Los resultados fueron consistentes con los observados en la población general. Solo se observa una interacción dudosa según el volumen de sangrado menstrual basal en el ensayo LIBERTY 1, que supondría una eficacia mayor en pacientes con < 225 mL de sangrado, pero esa observación es inconsistente con el mismo análisis del LIBERTY 2, por lo que resulta atribuible al azar.

La variable principal de estudio es una variable compuesta en los dos estudios pivotaes; se observan valores parecidos para las dos variables que la componen en ambos estudios, lo que desecharía la idea de que uno de los componentes de manera individual pudiera influir más en el resultado de dicha variable combinada.

Los ensayos clínicos pivotaes tuvieron ciertas limitaciones, como son que la duración del estudio fue solo de 6 meses y que los criterios de selección de las pacientes fueron muy estrictos, lo que limitaría un uso generalizado del fármaco.

El estudio de extensión MVT-601-3003, es un estudio de 28 semanas abierto, de un solo brazo en el que se incluyeron las pacientes que completaron las 24 semanas de los estudios pivotaes, todas las pacientes recibieron relugolix/estradiol/noretisterona. El 81,6% de los pacientes que recibieron la combinación relugolix/estradiol/noretisterona completaron las 52 semanas de tratamiento, en el grupo placebo fueron 74,4% y en el grupo que recibió relugolix 12 semanas en monoterapia seguido de otras 12 semanas con relugolix junto a E2/NETA completaron estas 52 semanas el 72% de las pacientes. El objetivo primario del estudio fue similar al objetivo planteado en los estudios pivotaes: el porcentaje de pacientes que alcanzan un volumen de sangrado menstrual < 80 mL y al menos una reducción del 50% en el sangrado menstrual respecto al basal en los últimos 35 días de tratamiento. En el grupo de relugolix/estradiol/noretisterona ($n = 163$) respondieron 143 pacientes (87,73%); en el grupo placebo ($n = 164$) respondieron 124 pacientes (75,61%) y en el grupo de relugolix en monoterapia seguido de relugolix junto a E2/NETA ($n = 149$) respondieron 119 pacientes (79,87%).

El estudio MVT-601-035, se completó en febrero de 2021, es un estudio de extensión del anterior, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo del uso combinado de relugolix + E2/NETA frente a placebo. Las pacientes incluidas fueron las que completaron el estudio MVT-601-3003 y que respondieron al tratamiento. Se incluyeron 229 pacientes; 115 pacientes recibieron relugolix/estradiol/noretisterona y 114 pacientes placebo. El objetivo primario fue la reducción del sangrado menstrual < 80 mL en la semana 76. Respondieron el 78,43% de las pacientes del grupo de estudio y el 15,08% del grupo placebo. Los datos a 104 semanas indican una eficacia mantenida en el tiempo, aunque el número de

pacientes en tratamiento desde la semana 0 a la 104 con relugolix/E2/NETA se limita a 32 pacientes.

Seguridad

Los datos de seguridad a corto plazo se extraen de los dos ensayos pivotaes de 24 semanas de duración. La tasa de efectos adversos en el grupo de relugolix/estradiol/noretisterona fue del 61,0% frente al 62,5% del grupo control.

El efecto adverso más frecuente fueron los sofocos con un 7,9% frente al 5,9% en el grupo placebo. Otros efectos adversos que se reportan superiores al 1% fueron dolor de cabeza (7,1% vs. 7,0%), náuseas (2,8% vs. 3,9%), alopecia (2,8% vs. 0,8%), menorragia (2,8% vs. 0%), hipertensión (2,4% vs. 0,8%), dolor abdominal (2,4% vs. 0,4%), disminución de la libido (2,0% vs. 0%), hiperhidrosis (2,0% vs. 0,8%), ansiedad (1,2% vs. 0,4%), incremento de peso (1,2% vs. 0,4%), insomnio (1,2% vs. 0,8%) e incremento sérico de la creatinquinasa (1,2% vs. 0,4%).

Se reportaron efectos adversos graves en 8 pacientes (3,1%) del grupo de relugolix/estradiol/noretisterona y en 6 pacientes (2,3%) del grupo placebo. Dos de estos efectos adversos fueron expulsión del mioma uterino y dolor pélvico. No se notificó ningún fallecimiento en los estudios pivotaes.

Los efectos adversos a largo plazo (104 semanas) fueron sofocos (11%) y dolor de cabeza (9,2%)

Otros efectos adversos destacables serían: pérdida de densidad mineral ósea, coleditiasis y colecistitis, y elevación de enzimas hepáticas AST/ALT (esta ocurrió en un 2,2% en el total de los estudios pivotaes y los estudios de extensión).

Respecto a la reducción de la densidad mineral ósea, tras los datos presentados a las 52 semanas de tratamiento frente al valor basal, hay una reducción del 1% en las pacientes tratadas, manteniéndose estable este valor en la semana 104. El porcentaje de cambio respecto al valor basal de los estudios pivotaes respecto a la semana 104, con 32 pacientes en tratamiento de manera continua desde la semana 0 es del 0,04%. En las mujeres que recibieron placebo en los pivotaes (24 semanas) y posteriormente relugolix/estradiol/noretisterona ($n = 29$) durante 80 semanas, el cambio de la densidad ósea fue del 0,45% desde el valor basal al valor en la semana 104. Se debe indicar que la población de estudio es una población seleccionada, pacientes con osteoporosis o factores de riesgo para esta patología no fueron incluidas en los mismos, y aquellas pacientes con pérdida de densidad mineral ósea $\geq 7\%$ o valor de z-score de -2 no continuaron en el estudio.

En la investigación clínica completa de este fármaco no han aparecido eventos cardiovasculares relevantes, y sí un caso de efecto tromboembólico en el grupo de placebo del estudio de fase 2 TAK-385/CCT-001 (trombosis lacunar). La frecuencia de eventos tromboembólicos y la de eventos cardiovasculares en pacientes premenopáusicas es muy reducida como para poder descartarlos en estudios tan

reducidos con tratamiento a corto o medio plazo. Relugolix/estradiol/noretisterona está contraindicado en pacientes con historial de problemas cardiovasculares o tromboembólicos.

Es preciso descartar el embarazo antes del uso de relugolix/estradiol/noretisterona. Por otra parte, si la paciente usa anticoncepción hormonal, debe suspenderse, ya que se desconoce el efecto y la seguridad de las combinaciones hormonales resultantes. El uso inadvertido de relugolix/estradiol/noretisterona durante la fase temprana del embarazo podría aumentar el riesgo de aborto espontáneo, y se recomienda usar un método no hormonal que sea efectivo para evitar la concepción durante el primer mes de administración del tratamiento. El estudio MVT-601-046 en 67 mujeres que completaron un tratamiento durante 84 días, mostró inhibición de la ovulación en todas las pacientes durante el período de tratamiento. Sin embargo, y pese al requisito de usar anticoncepción no hormonal, se registraron 13 embarazos en los estudios clínicos durante el tratamiento con relugolix en diversas indicaciones y combinaciones, ocho de los cuales estuvieron asociados a problemas de adherencia. La ovulación se restaura prontamente tras la retirada.

Valoración del beneficio clínico

Los ensayos pivotaes muestran una mejora clínica y estadística en el uso de relugolix/estradiol/noretisterona en los síntomas de moderados a graves en las mujeres con fibromas uterinos. Los resultados favorables son en un periodo corto en el tiempo: 24 semanas, confirmándose posteriormente en el estudio de extensión a 104 semanas este resultado.

Relugolix/estradiol/noretisterona es bien tolerado con un aceptable perfil de seguridad en un periodo de 104 semanas, aunque se debería realizar un seguimiento adicional, debido a la incertidumbre sobre la reducción de la densidad mineral ósea.

DISCUSIÓN

La aparición de fibromas uterinos es una de las causas de la morbilidad ginecológica, llegando a suponer aproximadamente un 14,3% de las consultas de ginecología general. (11) Actualmente el tratamiento de las pacientes se basa en procedimientos quirúrgicos o tratamientos farmacológicos.

Relugolix es un nuevo antagonista GnRH mientras que la asociación E2/NETA es una terapia conocida de reemplazo hormonal. Relugolix bloquea el eje hipotálamo-hipofisogonadal, disminuyendo los niveles de estradiol y progesterona a niveles postmenopáusicos, lo que reduce los síntomas asociados a los fibromas uterinos como el sangrado menstrual, la anemia y el dolor.

Relugolix en monoterapia al suprimir la concentración estrogénica a niveles postmenopáusicos inducirá disminución de la densidad mineral ósea y provocará

síntomas menopáusicos. Para disminuir la pérdida ósea, la sintomatología vegetativa y con el objetivo de conseguir un tratamiento a largo plazo se combina E2/NETA con relugolix.

Los ensayos clínicos pivotaes muestran clínica y estadísticamente una mejora en el sangrado menstrual asociado a fibromas uterinos en comparación con placebo en un periodo de 24 semanas.

Basándonos en los resultados de los estudios de extensión, se podría también concluir que el porcentaje de respondedoras se mantiene por un periodo de 104 semanas, si bien los datos son limitados a 32 pacientes.

Respecto al perfil de seguridad a 24 semanas, relugolix/estradiol/noretisterona es bien tolerado. Solamente 10 pacientes (3,9%) suspendieron el tratamiento debido a efectos adversos. A las 52 semanas de tratamiento este porcentaje fue del 3,1%. Los efectos adversos reportados son los esperables según el mecanismo de acción de los antagonistas de GnRH, siendo principalmente debidos a los bajos niveles de estrógenos, de los cuales los sofocos o síntomas vasomotores fueron los más frecuentes.

En algunas mujeres, se produce una disminución clínicamente relevante de la densidad mineral ósea (>3%) durante el tratamiento con relugolix/estradiol/noretisterona, lo que obligó a discontinuar el tratamiento. La mayor frecuencia se observó en las primeras 24 semanas de tratamiento, disminuyendo la frecuencia hasta la semana 104 de estudio. Se desconoce si un tratamiento a largo plazo disminuirá esta densidad mineral ósea, ya que los resultados son limitados en la semana 104 a 32 pacientes. Por lo que se recomienda realizar anualmente una densitometría ósea una vez iniciado el tratamiento.

Un estudio fase 3 realizado en Japón demuestra la no inferioridad de relugolix en monoterapia frente a leuprorelina depot al reducir el sangrado menstrual a las 6-12 semanas de tratamiento. En el grupo de relugolix respondió el 82,2% de las pacientes frente al 83,1% en el grupo de leuprorelina. La reducción del tamaño del mioma y del volumen uterino así como el incremento del valor de hemoglobina fueron comparables en los dos grupos de estudio. Relugolix se asoció con un efecto más rápido sobre el sangrado menstrual respecto a leuprorelina y una recuperación de la menstruación más rápida tras discontinuar el tratamiento. (12)

Las guías para el tratamiento de los fibromas de la Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Canada, posicionan con un nivel de evidencia I-A el uso de agonistas de la hormona GnRH al disminuir el tamaño del fibroma, mejorar la anemia y reducir la probabilidad de transfusiones perioperatorias. En el caso de los fármacos moduladores selectivos del receptor de progesterona (acetato de ulipristal) administrándose de manera intermitente el nivel de evidencia es I-B, siendo necesario una monitorización de los valores hepáticos mensualmente durante el tratamiento. (13)(14)

Las guías de la Sociedad europea de menopausia y andropausia se encuentran en concordancia con las guías francesas al considerar que actualmente los tratamientos

farmacológicos no son capaces de hacer desaparecer los fibromas. En los casos de fibromas asintomáticos, no hay razón para considerar tratamiento farmacológico (grado A). En los casos de fibromas sintomáticos (dolor o sangrado), el tratamiento médico tiene como único objetivo tratar los síntomas asociados a los mismos (grado C). No obstante, el tratamiento de primera línea para los miomas submucosos sintomáticos es el manejo quirúrgico y no la medicación exclusivamente (grado B). (9)(15)

CONCLUSIÓN

La combinación de relugolix/estradiol/noretisterona ha demostrado eficacia en el tratamiento de los fibromas uterinos en dos ensayos pivotaes fase III. El porcentaje de pacientes que responden al tratamiento y consiguen una mejora significativa de la sintomatología es un 54-56% con respecto a placebo. La toxicidad a corto plazo más frecuente reportada son los sofocos, dolor de cabeza y náuseas, y durante los estudios se produjo una cierta pérdida, aunque muy reducida, de densidad mineral ósea. Los cuestionamientos de seguridad cardiovascular no son descartables en estudios reducidos en plazo y número de pacientes.

No se ha comparado la eficacia y seguridad de relugolix/estradiol/noretisterona con respecto a sus alternativas. Relugolix/estradiol/noretisterona representa una opción en el arsenal terapéutico para el tratamiento de mujeres en edad fértil con fibromas uterinos y que sufren síntomas moderados o graves, si bien presenta algunas cuestiones pendientes de seguridad a largo plazo. Está contraindicado en pacientes con historial de problemas cardiovasculares o tromboembólicos, entre otras situaciones. Inhibe la ovulación e impide la fertilidad durante el tratamiento, lo cual debe considerarse previamente con la paciente.

Teniendo en cuenta que las pacientes con riesgo de pérdida de masa ósea fueron excluidas de los estudios, que a pesar de ello este problema ha aparecido en los mismos –aunque de forma reducida– y que, en la práctica clínica, la duración del tratamiento será a menudo bastante superior y la casuística bastante más amplia que en los estudios disponibles, la seguridad a nivel óseo resulta una incertidumbre relevante a largo plazo, y su uso se debería balancear con cuidado, especialmente en pacientes con osteopenia, osteoporosis o riesgo elevado de desarrollarla. En cualquier caso, se debe vigilar periódicamente una posible pérdida de densidad mineral ósea si se utiliza este medicamento.

Relugolix/estradiol/noretisterona no debería usarse en pacientes sin una sintomatología que interfiera su calidad de vida. No se ha establecido cuál sería el momento más adecuado para suspender provisional o definitivamente el tratamiento; en cualquier caso, tendrá que ser una decisión valorada con la paciente teniendo en cuenta sus condicionamientos y la evolución de la patología, para evitar una prolongación innecesaria de la terapia.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento RYEQO® (relugolix / estradiol / noretisterona) en el tratamiento de los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva, restringiendo su financiación, para el tratamiento de pacientes con fibromas uterinos y con síntomas moderados o graves que interfieran su calidad de vida, con importante sangrado menstrual asociado a dichos fibromas (≥ 80 mL por ciclo durante 2 ciclos o ≥ 160 mL en un ciclo medido por el método de la hematina alcalina, si ésta técnica estuviera disponible, o medido mediante escala debidamente validada) y sin historial de problemas cardiovasculares o tromboembólicos o en las que no sea adecuada la cirugía radical (histerectomía) y que no deseen concebir durante el tratamiento.

Asimismo, tras un año de tratamiento, se deberá realizar valoración de la masa ósea mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) o técnica similar disponible, para poder continuar con el tratamiento.

La elección entre RYEQO® (relugolix / estradiol / noretisterona) y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I, Harlow SD, Steege JF, Hill MC, et al. Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* marzo de 2003;101(3):431-7.
2. Fuldeore MJ, Soliman AM. Patient-reported prevalence and symptomatic burden of uterine fibroids among women in the United States: findings from a cross-sectional survey analysis. *Int J Womens Health.* 2017;9:403-11.
3. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* septiembre de 2017;124(10):1501-12.
4. Wise LA, Palmer JR, Spiegelman D, Harlow BL, Stewart EA, Adams-Campbell LL, et al. Influence of body size and body fat distribution on risk of uterine leiomyomata in U.S. black women. *Epidemiol Camb Mass.* mayo de 2005;16(3):346-54.
5. Rocca ML, Palumbo AR, Lico D, Fiorenza A, Bitonti G, D'Agostino S, et al. Relugolix for the treatment of uterine fibroids. *Expert Opin Pharmacother.* octubre de 2020;21(14):1667-74.
6. Esmya (acetato de ulipristal 5 mg): levantamiento de la suspensión de comercialización, con restricciones en sus indicaciones debido al riesgo de daño hepático grave - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 28 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/>

medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2021-
seguridad-1/esmya-acetato-de-ulipristal-5-mg-
levantamiento-de-la-suspension-de-comercializacion-
con-restricciones-en-sus-indicaciones-debido-al-riesgo-
de-dano-hepatico-grave/

7. Moroni RM, Martins WP, Dias SV, Vieira CS, Ferriani RA, Nastri CO, et al. Combined oral contraceptive for treatment of women with uterine fibroids and abnormal uterine bleeding: a systematic review. *Gynecol Obstet Invest.* 2015;79(3):145-52.
8. Rafie S, Borgelt L, Koepf ER, Temple-Cooper ME, Lehman KJ. Novel oral contraceptive for heavy menstrual bleeding: estradiol valerate and dienogest. *Int J Womens Health.* 2013;5:313-21.
9. Pérez-López FR, Ornat L, Ceasu I, Depypere H, Erel CT, Lambrinoudaki I, et al. EMAS position statement: management of uterine fibroids. *Maturitas.* septiembre de 2014;79(1):106-16.
10. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, Venturella R, Villaruel C, Critchley HOD, et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. *N Engl J Med.* 18 de febrero de 2021;384(7):630-42.
11. Fábregues F, Peñarubia J. Mioma uterino. Manifestaciones clínicas y posibilidades actuales de tratamiento conservador. *Med Integral.* 15 de septiembre de 2002;40(5):190-5.
12. Osuga Y, Enya K, Kudou K, Tanimoto M, Hoshiai H. Oral Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Relugolix Compared With Leuprorelin Injections for Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* marzo de 2019;133(3):423-33.
13. Vilos GA, Allaire C, Laberge P-Y, Leyland N, SPECIAL CONTRIBUTORS. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC.* febrero de 2015;37(2):157-78.
14. Laberge P-Y, Murji A, Vilos GA, Allaire C, Leyland N, Singh SS. Guideline No. 389-Medical Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas - An Addendum. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC.* octubre de 2019;41(10):1521-4.
15. Marret H, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun J-L, De Jesus I, et al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* diciembre de 2012;165(2):156-64.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Celia María González Ponce. Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Oncología. Subnodo de Ginecología y Mama.

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

Los Laboratorios Titulares, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, la Sociedad Española de Fertilidad, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES				
Nombre	Acetato Ulipristal	Leuprorelina	Triptorelina	Goserelina
Presentación	Esmya 5 mg comprimidos	-Ginecrin Depot 3,75 mg inyectable -Lutrate Depot Mensual 3,75 mg inyectable	Gonapeptyl depot 3,75 mg inyectable Decapeptyl mensual 3,75 mg inyectable	Zoladex 3,6 mg jeringa precargada
Posología	5 mg vía oral una vez al día durante períodos de tratamiento de hasta 3 meses de duración cada uno. Máximo 4 ciclos de 3 meses	3,75 mg vía intramuscular una vez al mes, no más de 3-6 meses	3,75 mg vía intramuscular cada 28 días, dentro de los 5 días primeros del ciclo; un mínimo de 4 meses y un máximo de 6 mese	3,6 mg vía subcutánea cada 28 días; 3 meses antes de la cirugía
Indicación aprobada en FT o no	SI	SI	SI	SI
Efectos adversos	Insuficiencia hepática, sofocos, hemorragias uterinas, quistes ováricos	Sofocos, cambios de humor incluyendo depresión, cambios en la densidad ósea, alteraciones hepáticas, sequedad vaginal	Cefalea, trastornos del sueño, cambios de humor, dolor abdominal, hiperhidrosis, sofocos, astenia, hemorragia genital.	Sofoco, disminución de la libido, reacciones en el lugar de inyección, aumento de peso, disminución de la densidad mineral ósea, sequedad vulvovaginal.
Conveniencia**	Administración oral	Administración intramuscular	Administración intramuscular	Administración subcutánea
Otras características diferenciales	Restricción en sus indicaciones debido al riesgo de daño hepático grave (05/2021)			
* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.				
** Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.				

Tabla 2. Resultados principales del estudio Estudio MVT-601-3001(10).

Resultados principales del estudio Estudio MVT-601-3001					
Variable evaluada en el estudio	relugolix/estradiol/noretisterona N (128)	Placebo N (127)	Diferencia (IC 95%)	p	NNT* (IC 95%)
Resultado principal Número de respondedoras (sangrado <80 mL y <50% de sangrado menstrual)	94 (73,4%)	24 (18,9%)	54,54% (44,30-64,7)	p<0,0001	2 (2-2)
Número de pacientes con sangrado menstrual < 80 mL	97 (75,8%)	34 (26,8%)	49,01% (38,31-59,70)		
Número de pacientes con reducción ≥ 50% del volumen de sangrado menstrual	101 (78,9%)	28 (22,1%)	56,86% (46,76-66,96)		
Resultados secundarios de interés Número de pacientes con amenorrea durante los últimos 35 días de tratamiento	67 (52,3%)	7 (5,5%)	46,83% (37,31-56,35)	p<0,0001	2 (2-3)
Número de pacientes con valor basal de hemoglobina ≤ 10,5 g/dL con mejora en los niveles de hemoglobina > 2 g/dL en la semana 24	N (30) 15 (50,0%)	N (23) 5 (21,7%)	28,26% (3,68-52,84)	p=0,0377	4 (2-27)
Número de pacientes con valor basal de NRS ≥ 4 que alcanzan NRS ≤ 1 en la escala de dolor asociado a fibroma uterino	N (58) 25 (43,1%)	N (69) 7 (10,1%)	32,96% (18,36-47,56)	p<0,0001	3 (2-5)
Porcentaje de cambio en el volumen del fibroma uterino en la semana 24	-12,4% (±5,62%)	-0,3% (±5,40%)	-12,1% (-26,3% a 2,0%)	p=0,09	
Porcentaje de cambio en el volumen uterino en la semana 24	-12,9% (±3,08%)	2,2% (±3,01%)	-15,1% (-23,0% a -7,3%)	p<0,001	7 (5-12)
*NNT solo se expone en la tabla solo si p<0,05					

Tabla 3. Resultados principales del estudio Estudio MVT-601-3002(10)

Resultados principales del estudio Estudio MVT-601-3002					
Variable evaluada en el estudio	relugolix/estradiol/noretisterona N (125)	Placebo N (129)	Diferencia (IC 95%)	p	NNT* (IC 95%)
Resultado principal					
Número de respondedoras (sangrado <80 mL y <50% de sangrado menstrual)	89 (71,2 %)	19 (14,7 %)	56,47% (46,45-66,49)	P<0,0001	2 (2-2)
Número de pacientes con sangrado menstrual < 80 mL	97 (73,6%)	25 (19,4%)	54,2% (43,89-64,51)		
Número de pacientes con reducción ≥ 50% del volumen de sangrado menstrual	96 (76,8%)	28 (21,7%)	55,1% (44,84-65,36)		
Resultados secundarios de interés					
Número de pacientes con amenorrea durante los últimos 35 días de tratamiento	63 (50,4%)	4 (3,1%)	47,30% (38,04-56,56)	p<0,0001	2 (2-3)
Número de pacientes con valor basal de hemoglobina ≤ 10,5 g/dL con mejora en los niveles de hemoglobina > 2 g/dL en la semana 24	N (31) 19 (61,3%)	N (37) 2 (5,4%)	55,88% (37,25-74,52)	p<0,0001	2 (1-2)
Número de pacientes con valor basal de NRS ≥ 4 que alcanzan NRS ≤ 1 en la escala de dolor asociado a fibroma uterino	N (68) 32 (47,06%)	N (82) 14 (17,07%)	29,99% (15,60-44,38)	p<0,0001	3 (2-6)
Porcentaje de cambio en el volumen del fibroma uterino en la semana 24	-17,4% (±5,93%)	-7,4% (±5,92%)	-10,0% (-25,8% a 5,8%)	p=0,22	
Porcentaje de cambio en el volumen uterino en la semana 24	-13,8% (±3,39%)	-1,5% (±3,37%)	-12,2% (-21,3% a -3,2%)	p=0,008	8 (5-17)
*NNT solo se expone en la tabla solo si p<0,05					