



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

La FDA retira la aprobación del medicamento para linfoma Ukoniq (umbralisib) debido a que su perfil de riesgo supera sus potenciales beneficios

Dres. Santiago Cabral, Agustina De Santis, Florencia Galarra

Enero 2023

En el mes de julio de 2022, la Food and Drug Administration (FDA de sus siglas en inglés), retiró la aprobación para el medicamento Ukoniq® (umbralisib), debido a que los resultados del estudio UNITY-CLL mostraron mayor riesgo de muerte en pacientes que lo reciben. En respuesta, el laboratorio fabricante del medicamento, (TG Therapeutics) anunció que retirará Ukoniq® del mercado de forma voluntaria⁽¹⁾.

Umbralisib es un inhibidor de las quinasas PI3Kδ y CK1ε, expresadas en las células B normales y células cancerosas. Se encuentra aprobado por la FDA desde el año 2021 para el tratamiento de :

- Adultos con Linfoma de Zona Marginal (LZM) refractario a otras terapias, que recibieron por lo menos una terapia con un anti-CD20⁽²⁾.
- Adultos con Linfoma Folicular (LF) refractarios a otras terapias, que recibieron por lo menos tres terapias sistémicas⁽²⁾.

Ambas indicaciones fueron aprobadas basadas en los beneficios observados en el ensayo clínico pivotal⁽³⁾, quedando supeditadas a la verificación y descripción del beneficio clínico real en ensayos confirmatorios⁽²⁾.

Cabe destacar que este medicamento no se encuentra aprobado por otras agencias reguladoras de medicamentos internacionales como la agencia europea de medicamentos (EMA) ni se comercializa en Uruguay.

Se administra por vía oral y alcanza la concentración plasmática máxima a las 4 horas. Su administración con alimentos hipercalóricos aumenta su biodisponibilidad. Se une a las proteínas plasmáticas en un 99%. Tiene una vida media de 91 horas. Se metaboliza por enzimas del citocromo P450, concretamente por CYP2C9, CYP3A4 y CYP1A2. El 80% de la dosis administrada se excreta en las heces y <3% por la orina⁽²⁾.

La eficacia de Ukoniq® fue evaluada mediante el estudio UTX-TGR-205 (NCT02793583). Se trata de un estudio multicéntrico, abierto, de fase IIb, con tres cohortes de pacientes. Un grupo de 69 pacientes con LYM refractarios a una terapia con un anti-CD20, un grupo de 117 pacientes con LF refractarios a al menos dos terapias sistémicas; y un grupo con 22 pacientes con Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas (LLCP). La variable primaria de eficacia fue la tasa de respuesta general (“overall response rate”, ORR) definida como el porcentaje de pacientes que alcanzó una respuesta completa o parcial. Se administró 800 mg de umbralisib una vez al día. Para el caso del LYM el ORR fue de 49%, para el LF fue de 43% y para LLCP fue de 50%. Los efectos adversos reportados y sus frecuencias relativas se exponen en la tabla 1. En total 32 pacientes discontinuaron el tratamiento debido a algún efecto adverso con umbralisib⁽³⁾.

No se pudo acceder a los resultados del estudio UNITY-CLL (NCT02612311), pero es en base a este estudio que el laboratorio decide retirar del mercado el medicamento, y donde se observó mayor riesgo de muerte en los pacientes que recibían dicho fármaco.

Tabla 1. Efectos adversos reportados en el estudio pivotal de Ukoniq®⁽³⁾		
	Total (N=208), n (%)	
Efecto adverso	Cualquier grado	≥ 3er grado*
Cualquier efecto adverso	207 (99.5)	111 (53.4)
Diarrea	123 (59.1)	21 (10.1)
Náuseas	82 (39.4)	1 (0.5)
Fatiga	64 (30.8)	7 (3.4)
Vómitos	49 (23.6)	1 (0.5)
Tos	43 (20.7)	0 (0)
Incremento de ALT	42 (20.2)	14 (6.7)
Incremento de AST	39 (18.8)	15 (7.2)
Anorexia	39 (18.8)	4 (1.9)
Mareos	38 (18.3)	1 (0.5)
Cefalea	33 (15.9)	2 (1.0)
Infección respiratoria alta	30 (14.4)	0 (0)
Creatinina elevada	29 (13.9)	1 (0.5)
Insomnio	28 (13.5)	1 (0.5)
Edema periférico	25 (12.0)	1 (0.5)
Fiebre	24 (11.5)	0 (0)
<i>*Determinado por los National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0.</i>		

Frente a esto, la FDA recomienda no prescribir este medicamento y optar por otras alternativas de tratamiento, y que los pacientes bajo tratamiento con umbralisib dejen de recibirlo, siguiendo recomendaciones al respecto. En los pacientes que presentan mejoría clínica con el uso de umbralisib, TG Therapeutics planea mantenerlo mediante uso compasivo⁽¹⁾.

Cuando se consulta la base de datos de notificaciones espontáneas VigAccess de la OMS, se reportaron hasta la fecha, 251 reportes de sospecha de reacción adversa a umbralisib. Los síntomas que con mayor frecuencia se notifican son fatiga, diarrea, náuseas, y progresión de la enfermedad⁽⁴⁾. Cabe destacar que no se presenta en dicha base información sobre los pacientes, sino que se trata de un conteo de notificaciones espontáneas sin ningún análisis de causalidad.

¿Qué hacer con esta información?

En Uruguay no se encuentra disponible umbralisib para su comercialización.

Una vez más se trata de un medicamento de reciente incorporación al mercado, del cual se conocen los primeros datos de eficacia, con los cuales se logró la aprobación inicial en Estados Unidos, y aún más escasa información acerca de su seguridad.

La decisión de retirar del mercado un medicamento por parte de una agencia reguladora de medicamentos como la FDA a un año de su aprobación es importante y debe hacer reflexionar a la comunidad médica. Sin embargo, la evidencia en la cual se justifica esta decisión no se encuentra disponible, lo que también nos incita a analizar, y puede ser considerado como de escasa transparencia para publicar los datos negativos de un medicamento.

Esta situación, más allá de la recomendación del laboratorio fabricante, debería contar con algún tipo de recomendación y aval de la agencia reguladora o por lo menos los expertos en el tema (academia, sociedades científicas), dado que el uso compasivo de un medicamento con este perfil de riesgo solo debería estar indicado en situaciones muy particulares ante la ausencia de otras opciones terapéuticas.

Si bien no se utiliza en Uruguay, se recuerda a los profesionales de la salud la importancia de realizar una farmacovigilancia estrecha de los medicamentos, sobre todo los de reciente comercialización y seleccionar los mismos utilizando los conocidos criterios de selección de medicamentos (eficacia, seguridad, conveniencia y costo). La práctica de notificar cualquier evento adverso ocurrido con el uso de estos a <https://www.gub.uy/tramites/notificacion-reacciones-adversas-medicamentos>, especialmente para aquellos medicamentos de reciente aprobación, colabora con la vigilancia de los medicamentos.

En caso de aparición de una reacción adversa medicamentosa, recordar notificar al MSP a través del siguiente enlace:

<https://www.gub.uy/tramites/notificacion-reacciones-adversas-medicamentos>

Referencias

- (1). **Food and Drugs Administration.** La FDA retira la aprobación del medicamento para linfoma Ukoniq (umbralisib) debido a preocupaciones de seguridad. Drug Safety and Availability. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-retira-la-aprobacion-del-medicamento-para-linfoma-ukoniq-umbralisib-debido-preocupaciones-de>
- (2). **Food and Drugs Administration.** Ukoniq™ Datasheet. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/213176s000lbl.pdf
- (3). **Fowler N. Samaniego F. Jurczak W. Ghosh N. Derenzani E. Reeves J. et al.** Umbralisib, a Dual PI3Kδ/CK1α Inhibitor in Patients With Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. Journal of Clinical Oncology. Volume 39, Issue 15.
- (4). **World Health Organisation.** VigiAccess. Disponible en: <https://www.vigiaccess.org/>