

Università degli Studi di Padova
Dipartimento di salute della donna e del bambino – SDB
U.O.C. Clinica Ginecologica ed Ostetrica
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

ULIPRISTAL ACETATO TRATTAMENTO PREOPERATORIO DEI FIBROMI UTERINI

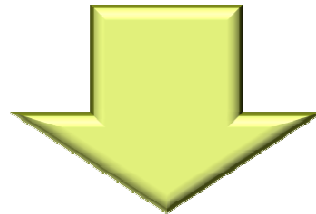
Dott.ssa Berton Silvia

CASO CLINICO

C.S. 39aa; PARA 1001

ANAMNESI PATOLOGICA:

novembre 2013 ricovero in medicina interna ospedale Sant'Antonio per TVP arto inferiore sinistro e menorragia con anemizzazione importante (emotrasfusione, TC addominale)



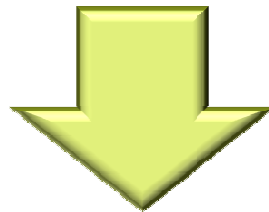
DIMISSIONE Esami ematochimici: Hb 8.7 g/dl; hct 0.28, MCV 79.9 fL.
Proseguimento della terapia con eparina a basso peso molecolare, controllo ecodoppler aa.ii. e RMN a 1 mese, alla normalizzazione del quadro vascolare
valutazione ginecologica

RMN ADDOME 01.2014 :

“...l'utero comprime la vescica, marcatamente ingrandito in relazione a voluminosa formazione espansiva di 16x9cm, disomogenea tipo mioma a sviluppo anteriore che impronta marcatamente la rima endometriale. Sul fondo in sede paramediana sinistra formazione sottosierosa di circa 7cm a sviluppo esouterino, marcatamente disomogenea, a componente liquida centrale.”

VALUTAZIONE GINECOLOGICA 08.05.2014

- Visita: « addome trattabile non dolente, si apprezza voluminosa massa che arriva all'ombelicale trasversa, genitali esterni e vagina regolari...»
- Prescritta ecografia pelvica di controllo



ECOGRAFIA PELVICA 06.11.2014

« utero di volume, forma ed ecostruttura modificata per mioma intramurale anteriore 116x98mm con normale vascolarizzazione periferica ed altro intramurale anteriore istmico 69x70mm; ovaie bilateralmente regolari, non versamenti in Douglas»

RIVALUTAZIONE PRESSO I NOSTRI AMBULATORI ed INVIO IN REPARTO PER VALUTAZIONE CHIRURGICA

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE GINECOLOGICHE
E DELLA RIPRODUZIONE UMANA

Direttore: Prof. G.B. Nardelli

Padova

Via Giustiniani, 3 - 35128 PADOVA

centralino (049) 821.3410 - 821.3411

direzione (049) 821.34450

fax (049) 875.0860

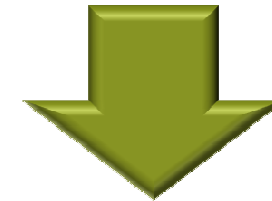
Sig.ra C. S.
U.M.: 13.12.14

ECOTOMOGRAFIA PELVICA TRANSVAGINALE-TRANSADDOMINALE

- Corpo uterino di volume molto aumentato, completamente sovvertito per la presenza di almeno 3 miomi: uno intramurale del corpo di almeno 13.7 cm, uno anteriore di 7 cm, uno laterale di sinistra di 7,2 cm. Echi endometriali mal valutabili.
- Campi annessiali non valutabili.
- Non free-fluid nel Douglas.

Padova 18.12.14

- ECOGRAFIA E VISITA
- PRESCRITTA **TERAPIA con ulipristal acetato** ed ESAMI EMATOCHIMICI a 1 mese dall'inizio della terapia



PROGRAMMAZIONE INTERVENTO DI ISTERECTOMIA SOPRACERVICALE LAPAROTOMICA A 3 MESI

(previa rivalutazione con ecografia pelvica ed esami ematochimici)

INIZIO TERAPIA CON ULIPRISTAL ACETATO 5mg (ESMYA®)

Tempo zero

Provenienza	: DRG AMB.CL.OSTET. G2	Codice Fiscale
Prelievo del	: 03/12/2014 09:25.	ASSIPCA
Referto del	: 03/12/14 11:51.	Data di Nascita
Referto pronto il	: 04/12/14	Riferimento
Ric/Ref	: 2014 / 0265254-LATAO	
Note dal richiedente: MIOMA UTERINO		

Costituente	Risultato	Unita'	Int. di Riferime
<u>EMATOLOGIA E COAGULAZIONE</u>			
PROFILO EMATOLOGICO			
Citometria:			
B-LEUCOCITI	* 4,24	x10.9/L	4,40 - 11,00
B-ERITROCITI	* 3,89	x10.12/L	4,31 - 5,10
B-EMOGLOBINA	* 77	g/L	123 - 153
<small>errore totale ≤2,0%</small>			
B-EMATOCRITO	* 0,270		0,360 - 0,450
MCV	* 69,4	fL	80,0 - 96,0
MCH	* 19,8	pg	26,0 - 33,0
MCHC	* 285	g/L	320 - 360
RDW	* 18,1		11,2 - 15,6
B-PIASTRINE	331	x10.9/L	150 - 450

Dopo 1 mese di terapia

Provenienza	: DRG AMB.CL.OSTET. G2	Codice Fiscale
Prelievo del	: 21/01/2015 08:33.	ASSIPCA
Referto del	: 21/01/15 09:43.	Data di Nascita
Referto pronto il	: 22/01/15	Riferimento
Ric/Ref	: 2014 / 0265254-LATAO	
Note dal richiedente: MIOMA UTERINO		

Costituente	Risultato	Unita'	Int. di Riferimen
<u>EMATOLOGIA E COAGULAZIONE</u>			
PROFILO EMATOLOGICO			
Citometria:			
B-LEUCOCITI	5,45	x10.9/L	4,40 - 11,00
B-ERITROCITI	4,52	x10.12/L	4,31 - 5,10
B-EMOGLOBINA	135	g/L	123 - 153
<small>errore totale ≤2,0%</small>			
B-EMATOCRITO	0,399		0,360 - 0,450
MCV	88,3	fL	80,0 - 96,0
MCH	29,9	pg	26,0 - 33,0
MCHC	338	g/L	320 - 360
RDW	Parametro annullato		
B-PIASTRINE	300	x10.9/L	150 - 450

RIVALUTAZIONE A 3 MESI - PREOPERATORIA

ESAMI EMATOCHIMICI

Provenienza	: CL.OST.GIN.SEZ.OST.G2	Codice Fiscale	
Prelievo del	: 09/03/2015 10:58.	ASSIPCA	
Referto del	: 09/03/15 14:22.	Data di Nascita	
Referto pronto il	: 10/03/15	Riferimento	
Ric/Ref	: 2015 / 011736-RIC_AO		
Note dal richiedente:			

Costituente	Risultato	Unita'	Int. di Riferimento
<u>EMATOLOGIA E COAGULAZIONE</u>			
PROFILO EMATOLOGICO			
Citometria:			
B-LEUCOCITI	5,64	x10.9/L	4,40 - 11,00
B-ERITROCITI	4,51	x10.12/L	4,31 - 5,10
B-EMOGLOBINA	151	g/L	123 - 153
errore totale <2,0%			
B-EMATOCRITO	0,435		0,360 - 0,450
MCV	* 96,5	fL	80,0 - 96,0
MCH	* 33,5	pg	26,0 - 33,0
MCHC	347	g/L	320 - 360
RDW	14,8		11,2 - 15,6
B-PIASTRINE	261	x10.9/L	150 - 450

ECOGRAFIA

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE GINECOLOGICHE
E DELLA RIPRODUZIONE UMANA
Direttore: Prof. G.B.Nardelli

Padova
Via Giustiniani, 3 - 35128 PADOVA
centralino (049) 821.3410 - 821.3411
direzione (049) 821.34450
fax (049) 875.0860

Sig.ra C. S.
U.M.: 13.12.14

ECOTOMOGRAFIA PELVICA TRANSVAGINALE - TRANSADDOMINALE

- Corpo uterino di volume molto aumentato, completamente sovrvertito per la presenza di almeno 3 miomi: uno intramurale del corpo di almeno 11.5x 11.7 cm, uno istmico laterale destro di 6.87, uno laterale di sinistra sottosieroso di 5.87x5.56 cm. Echi endometriali mal valutabili.
- Campi annessiali non valutabili.
- Non free-fluid nel Douglas.

Padova 09.03.15

- **10.03.2015: INTERVENTO DI ISTERECTOMIA SOPRACERVICALE LAPAROTOMICA SOTTO-OMBELICO PUBICA**

«...all'ispezione addomino-pelvica utero di morfologia irregolare per fibromatosi uterina, notevolmente aumentato di volume che arriva fino all'ipocondrio. In particolare si segnala mioma del corpo di 15cm, mioma sottosieroso del fondo di 7cm e mioma laterale istmico sinistro di 7cm....asportazione del corpo uterino e delle salpingi en bloc (peso 2115gr). Perdite ematiche 250cc.»

- **11.03.2015 ESAMI EMATOCHIMICI POSTOPERATORI**



Prelievo del	: 11/03/2015 08:00.	ASSIPCA
Referto del	: 11/03/15 10:00.	Data di Nascita
Referto pronto il	: 12/03/15	Riferimento
Ric/Ref	: 2015 / 011736-RIC_AO	
Note dal richiedente:		
Costituente	Risultato	Unita' Int. di Riferimen
<u>EMATOLOGIA E COAGULAZIONE</u>		
PROFILO EMATOLOGICO		
Citometria:		
B-LEUCOCITI	8,89	x10.9/L 4,40 - 11,00
B-ERITROCITI	* 4,00	x10.12/L 4,31 - 5,10
B-EMOGLOBINA	133	g/L 123 - 153
errore totale <2,0%		
B-EMATOCRITO	0,387	0,360 - 0,450
MCV	* 96,8	fL 80,0 - 96,0
MCH	* 33,3	pg 26,0 - 33,0
MCHC	344	g/L 320 - 360
RDW	14,1	11,2 - 15,6
B-PIASTRINE	217	x10.9/L 150 - 450



AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 31 luglio 2014

Riclassificazione del medicinale per uso umano «Esmya» (ulipristal acetato), ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 805/2014). (14A06424) (GU Serie Generale n.188 del 14-8-2014)

Articoli

1
2
3
4

Classificazione ai fini della rimborsabilita'

Il medicinale ESMYA (ulipristal acetato) nelle confezioni sotto indicate e' classificato come segue:

Confezione:

«5 mg - compressa - uso orale - blister (ALU/PVC/PE/PVDC)» 28 compresse;

A.I.C. n. 042227013/E (in base 10) 188PB5 (in base 32)

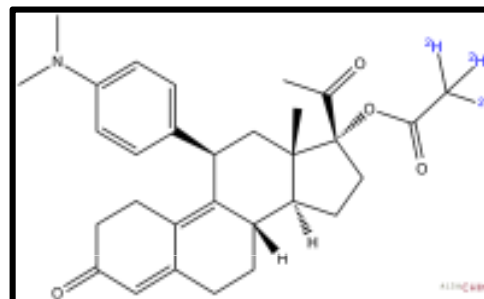
Classe di rimborsabilita': A Nota 51

Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 149,10

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 246,08

Validita' del contratto: 24 mesi

Sconto obbligatorio alle strutture pubbliche sul prezzo Ex Factory come da condizioni negoziali.



efficacy is reduced in patients with a distorted uterus (8). Since February 2012, ulipristal acetate (UPA) is also approved in Europe for preoperative fibroid treatment (9). For the many

Melis GB, Piras B, Marotto MF, Ormù MM, Maricosu G, Piloni M, et al. Pharmacokinetic evaluation of ulipristal acetate for uterine leiomyoma treatment. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2012;8:901-8.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse		
	Molto comune	Comune	Non comune
Disturbi psichiatrici	Lieve o moderata nel 6,8%		Ansia Disturbo delle emozioni
Patologie del sistema nervoso		<u>Cefalea*</u>	Capogiro
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Epistassi
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale Nausea	Dispepsia Bocca secca Flatulenza Costipazione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne Iperidrosi	Alopecia** Cute secca
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore muscoloscheletrico	Dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie			Incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Amenorrea Ispessimento dell'endometrio*	Emorragia uterina* Vampata di calore* Dolore pelvico Cisti ovarica* Dolorabilità/dolore mammario	Metrorragia Cisti ovarica rotta Secrezione genitale Tumefazione mammaria Fastidio mammario
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema Affaticamento	Astenia
Esami diagnostici		Colesterolo ematico aumentato	Trigliceridi ematici aumentati Peso aumentato

ADIS DRUG PROFILE
<p>Ulipristal Acetate In Uterine Fibroids</p> <p><i>Jamie D. Craxhall</i> Adis, Auckland, New Zealand</p>

Features and properties of ulipristal acetate (Esmya™)	
Featured indication	
Pre-operative treatment of moderate to severe symptoms of uterine fibroids in adult women of reproductive age	
Mechanism of action	
Selective progesterone-receptor modulator	
Dosage and administration	
Route of administration	Oral
Dose	5 mg
Frequency of administration	Once daily for up to 3 months
Pharmacokinetic profile (oral administration of a single 5 mg dose) in the fasted state. All values are means, unless stated otherwise	
Peak plasma concentration (C _{max})	23.5 ng/mL
Median time to C _{max}	≈1 h
Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	61.3 ng • h/mL
Clearance	≈100 L/h
Terminal elimination half-life	≈38 h
Most frequent adverse events	
Amenorrhoea, endometrial thickening, headache	

FIBROMI UTERINI

«tumori monoclonali delle cellule muscolari lisce dell'utero»

Tumore benigno più comune del tratto genitale femminile (manifestazioni cliniche fino al 25% delle donne indipendentemente dall'età)

INCIDENZA

30-40% delle donne con età < 40aa; dal 30 al 70% delle donne in premenopausa

EZIOLOGIA

Forti evidenze supportano il ruolo dei **fattori ormonali nel favorirne la crescita** (estrogeni e progesterone).

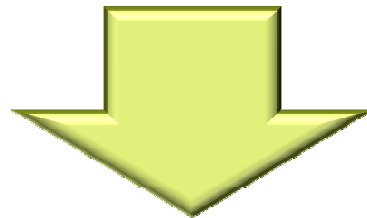
Nei fibromi uterini i **recettori di estrogeni e progesterone sono espressi ad alti livelli** rispetto alle cellule miometriali normali.

FATTORI DI RISCHIO

etnia, nulliparità, genetica, fattori ormonali

SINTOMI

sanguinamenti uterini anomali (importanti e prolungati che portano a quadri di anemia); dismenorrea; dispaneuria; dolore pelvico non-ciclico; sintomi urinari



conseguenze negative sulla qualità di vita (53%; sessualità 42%; famiglia e vita quotidiana 27%; produttività lavorativa 28%)

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEI FIBROMI

trattamento dei fibromi sintomatici è stato fino ad ora tradizionalmente chirurgico

trattamenti farmacologici per controllare la sintomatologia

scelta dell'approccio terapeutico più appropriato dipende da numerosi fattori (età, parità, programma riproduttivo, grado e severità dei sintomi, dimensioni, numero e posizione dei fibromi, rischio di malignità, vicinanza con la menopausa)

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEI FIBROMI

- pillole estroprogestiniche
- Danazolo
- IUD medicate (con levonorgestrel)
- GnRHa
- SPRMs (selective progesterone–receptor modulators)

TERAPIA CON ANALGHI

Efficaci sia nel trattamento preoperatorio sia nella terapia conservativa

VANTAGGI

- riduzione dei sintomi (sanguinamento, anemia, dolore pelvico)
- riduzione del volume e della vascolarizzazione

SVANTAGGI


- effetti transitori (il mioma torna in pochi mesi alle dimensioni iniziali)
- rendono la capsula più fibrosa (più difficoltosa la rimozione)
- effetti avversi (osteoporosi, sintomi menopausali (possibile terapia ormonale sostitutiva complementare che però riduce l'effetto benefico sulle dimensioni))

TERAPIA CON SPRMs

Drug Design, Development and Therapy

Dovepress

open access to scientific and medical research

 Open Access Full Text Article

REVIEW

Ulipristal acetate: a novel pharmacological approach for the treatment of uterine fibroids

This article was published in the following Dove Press journal:
Drug Design, Development and Therapy
20 February 2014
Number of times this article has been viewed

Nicoletta Biglia¹
Silvestro Carinelli²
Antonio Maiorana³
Marta D'Alonzo¹
Giuseppe Lo Monte⁴

Abstract: Uterine fibroids are the most common benign tumors of the female genital tract. The management of symptomatic fibroids has traditionally been surgical; however, alternative pharmacological approaches have been proposed to control symptoms. To date, gonadotropin-releasing hormone analogs are the only available drugs for the preoperative treatment of fibroids. However, the US Food and Drug Administration recently authorized ulipristal acetate (UPA), an

TERAPIA CON SPRMs

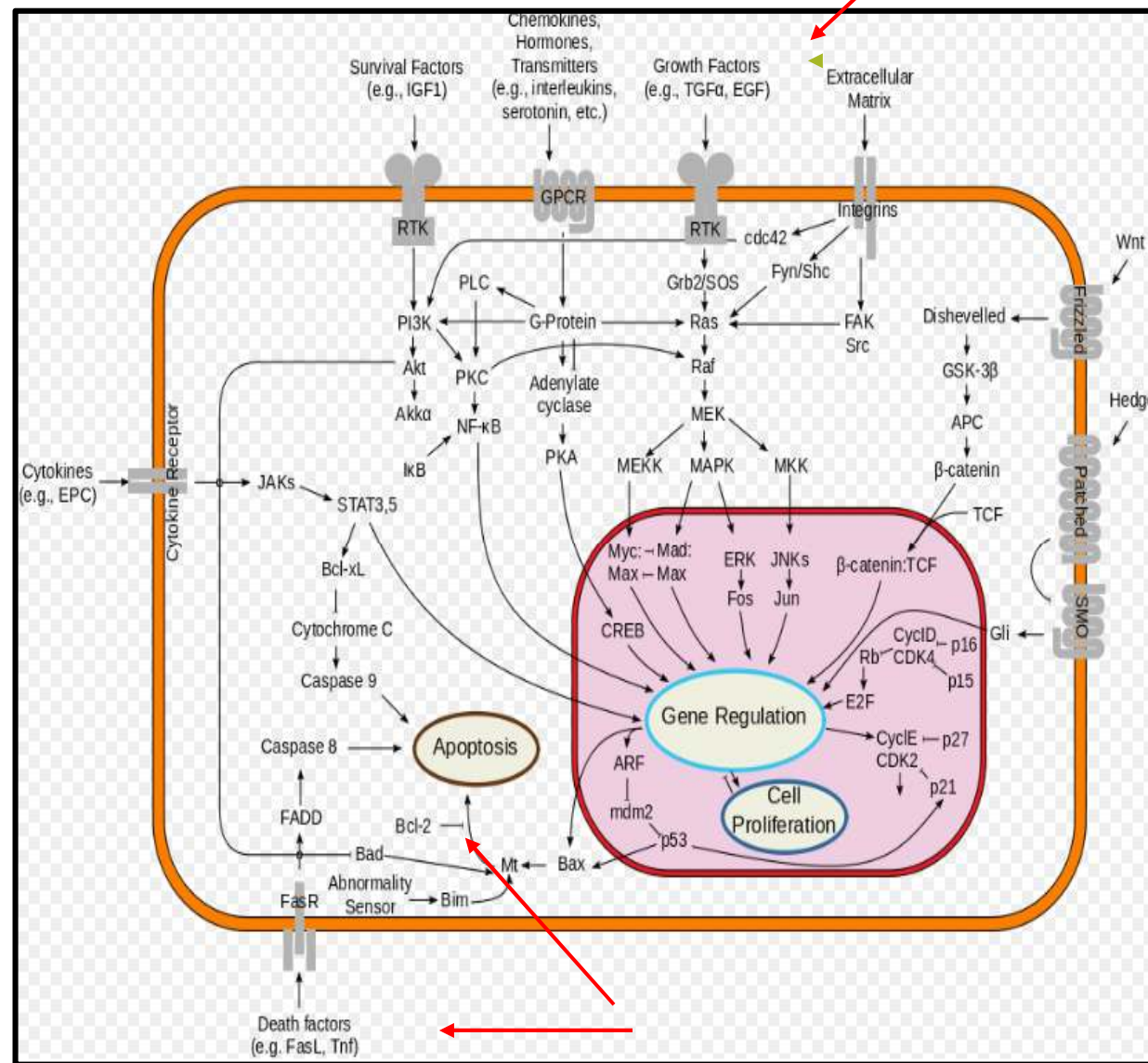
- **SPRMs (modulatori selettivi del recettore del progesterone)** nuova classe di ligandi del recettore del progesterone che agiscono come agonisti/antagonisti sulle cellule target
- **UPA (ulipristal acetato)** è un SPRMs, prodotto di sintesi che viene somministrato per os, con un attività tessuto specifica di antagonista del progesterone

MECCANISMO DI AZIONE DEL PROGESTERONE

Promuovere la crescita del fibroma
attraverso due vie:

) up-regulation del fattore di crescita
EGF e del gene BCL-2

) down-regulation del gene del TNF



Mechanism of action of ulipristal acetate in the treatment of uterine fibroids

In uterine fibroids estrogen and progesterone receptors are expressed at higher levels than in normal myometrium.¹⁶ The influence of estrogen on fibroid growth is well-known, while the role of progesterone and the progesterone-receptor (PR), as well as ovarian steroids has emerged only recently. In fact, biochemical and clinical studies have suggested that the former may enhance proliferative activity in fibroids and the latter may influence fibroid growth.¹⁷ These observations have inspired studies testing the efficacy of anti-progestins in the medical management of uterine fibroids.

Selective progesterone-receptor modulators (SPRMs) are a new class of PR ligands displaying tissue-selective agonist/antagonist/mixed activity on target cells.¹⁸ UPA is an orally active synthetic SPRM, characterized by a tissue-specific partial progesterone antagonist effect.¹⁹

- Inibire la proliferazione delle cellule fibroleiomiomatose
- Indurre l'apoptosi (aumentando l'espressione della caspasi 3 e diminuendo l'espressione del gene Bcl-2)
- Down regulation dell'espressione di fattori di crescita angiogenetici o dei loro recettori (ex. VEGF)

Mechanism of action of ulipristal acetate in the treatment of uterine fibroids

In uterine fibroids estrogen and progesterone receptors are expressed at higher levels than in normal myometrium.¹⁶ The influence of estrogen on fibroid growth is well-known, while the role of progesterone and the progesterone-receptor (PR), as well as ovarian steroids has emerged only recently. In fact, biochemical and clinical studies have suggested that the former may enhance proliferative activity in fibroids and the latter may influence fibroid growth.¹⁷ These observations have inspired studies testing the efficacy of anti-progestins in the medical management of uterine fibroids.

Selective progesterone-receptor modulators (SPRMs) are a new class of PR ligands displaying tissue-selective agonist/antagonist/mixed activity on target cells.¹⁸ UPA is an orally active synthetic SPRM, characterized by a tissue-specific partial progesterone antagonist effect.¹⁹

Nelle cellule leiomiomatose **INIBISCE**:

- la neo-vascolarizzazione,
- la proliferazione cellulare
- la sopravvivenza cellulare

non nelle cellule miometriali normali

Mechanism of action of ulipristal acetate in the treatment of uterine fibroids

In uterine fibroids estrogen and progesterone receptors are expressed at higher levels than in normal myometrium.¹⁶ The influence of estrogen on fibroid growth is well-known, while the role of progesterone and the progesterone-receptor (PR), as well as ovarian steroids has emerged only recently. In fact, biochemical and clinical studies have suggested that the former may enhance proliferative activity in fibroids and the latter may influence fibroid growth.¹⁷ These observations have inspired studies testing the efficacy of anti-progestins in the medical management of uterine fibroids.

Selective progesterone-receptor modulators (SPRMs) are a new class of PR ligands displaying tissue-selective agonist/antagonist/mixed activity on target cells.¹⁸ UPA is an orally active synthetic SPRM, characterized by a tissue-specific partial progesterone antagonist effect.¹⁹

In cellule fibromatose in cultura

- aumenta l'espressione delle metalloproteinasi (MMPs) della matrice
- diminuisce l'espressione degli inibitori tissutali delle metalloproteinasi (TIMPs) e del collagene



può indebolire l'integrità tissutale del fibroma riducendo il deposito di collagene nel contesto della matrice extracellulare

Mechanism of action of ulipristal acetate in the treatment of uterine fibroids

In uterine fibroids estrogen and progesterone receptors are expressed at higher levels than in normal myometrium.¹⁶ The influence of estrogen on fibroid growth is well-known, while the role of progesterone and the progesterone-receptor (PR), as well as ovarian steroids has emerged only recently. In fact, biochemical and clinical studies have suggested that the former may enhance proliferative activity in fibroids and the latter may influence fibroid growth.¹⁷ These observations have inspired studies testing the efficacy of anti-progestins in the medical management of uterine fibroids.

Selective progesterone-receptor modulators (SPRMs) are a new class of PR ligands displaying tissue-selective agonist/antagonist/mixed activity on target cells.¹⁸ UPA is an orally active synthetic SPRM, characterized by a tissue-specific partial progesterone antagonist effect.¹⁹

- Induce amenorrea, inibendo o ritardando l'ovulazione, agendo sull'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.
- Non provocando un'alterazione dei valori dell'FSH e dell'LH, l'estradiolo rimane entro i valori medi della fase follicolare (60-150 pg/mL)



**non si verificano i sintomi dovuti alla
deprivazione estrogenica**

- Interazione con i recettori del progesterone a livello endometriale induce AMENORREA nella maggior parte delle paziente

Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids

Jacques Donnez, M.D., Ph.D., Janusz Tomaszewski, M.D., Ph.D.,
Francisco Vázquez, M.D., Ph.D., Philippe Bouchard, M.D.,
Boguslav Lemieszczuk, M.D., Francesco Baró, M.D., Ph.D., Kazem Nouri, M.D.,
Luigi Selvaggi, M.D., Krzysztof Sadowski, M.D., Elke Bestel, M.D.,
Paul Terrill, Ph.D., Ian Osterloh, M.R.C.P., and Ernest Loumaye, M.D., Ph.D.,
for the PEARL II Study Group*

PEARL II – disegno dello studio

studio di fase III

randomizzato in doppio cieco

valutare l'efficacia e la sicurezza di ulipristal acetato (UPA) nel trattamento preoperatorio dei fibromi sintomatici confrontandolo con leuprorelina acetato (LA)

RANDOMIZZAZIONE DI 307 PAZIENTI

- (n=98) ulipristal acetato 5mg die per os per 13 settimane
- (n=104) ulipristal acetato 10mg die per os per 13 settimane
- (n=101) leuprorelina acetato 3,75 mg i.m. per 3 mesi

ORIGINAL ARTICLE

Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids

Jacques Donnez, M.D., Ph.D., Janusz Tomaszewski, M.D., Ph.D.,
Francisco Vázquez, M.D., Ph.D., Philippe Bouchard, M.D.,
Boguslav Lemieszczuk, M.D., Francesco Baró, M.D., Ph.D., Kazem Nouri, M.D.,
Luigi Selvaggi, M.D., Krzysztof Sadowski, M.D., Elke Bestel, M.D.,
Paul Terrill, Ph.D., Ian Osterloh, M.R.C.P., and Ernest Loumaye, M.D., Ph.D.,
for the PEARL II Study Group*

PEARL II – criteri di inclusione

- Donne fertili tra i 18 e i 50aa
- BMI (tra 18 e 40)
- Importanti sanguinamenti uterini causati da fibromi
- Almeno un mioma con diametro $> 0 = 3\text{cm}$ (non $> 10\text{cm}$)
- Dimensioni dell'utero non superiori ad uno gravidico a 16sg
- Tutte candidate a intervento chirurgico

Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids

Jacques Donnez, M.D., Ph.D., Janusz Tomaszewski, M.D., Ph.D.,
Francisco Vázquez, M.D., Ph.D., Philippe Bouchard, M.D.,
Boguslav Lemieszczuk, M.D., Francesco Baró, M.D., Ph.D., Kazem Nouri, M.D.,
Luigi Selvaggi, M.D., Krzysztof Sadowski, M.D., Elke Bestel, M.D.,
Paul Terrill, Ph.D., Ian Osterloh, M.R.C.P., and Ernest Loumaye, M.D., Ph.D.,
for the PEARL II Study Group*

PEARL II – obiettivi dello studio

End-point primario

controllo dell'eccessivo sanguinamento uterino alla tredicesima settimana UPA rispetto LA (PBAC score <75)

End-point secondari

amenorrea

riduzione del volume dei fibromi e dell'utero

miglioramento dei sintomi e della qualità di vita

dimostrare un miglior profilo di sicurezza e tollerabilità (vampate da moderate a severe; marcatori di turnover osseo)

A Time to Control of Bleeding

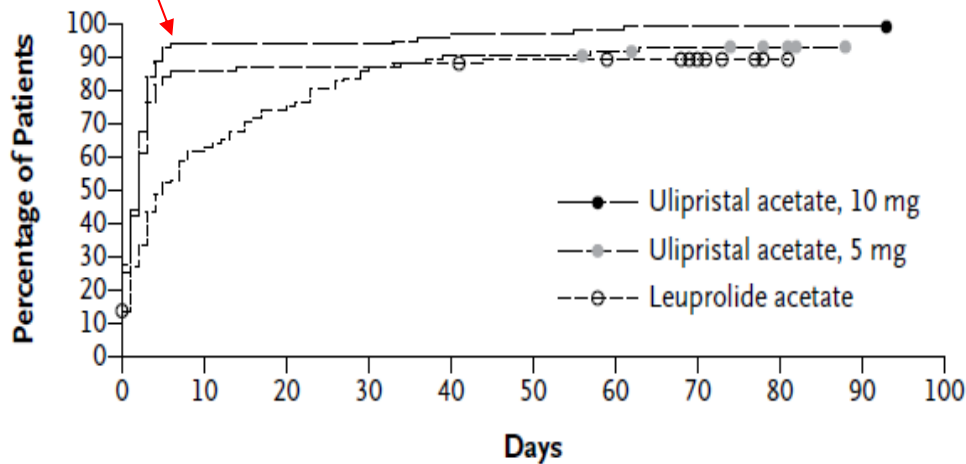


Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of Times to the Control of Bleeding and Persistent Amenorrhea.

Panel A shows the time to the control of bleeding, which was defined as a score of less than 75 on the pictorial blood-loss assessment chart (PBAC), the primary efficacy end point. The time to the control of bleeding was defined by the first day for which the total PBAC score for the following 28 days and for all subsequent 28-day periods (recalculated day by day) up to the end of treatment was less than 75.

PEARL II – risultati

- Percentuale di pazienti con controllo del sanguinamento alla 13esima settimana di trattamento (PBAC score < 75)
 - 90% nel gruppo che ha ricevuto 5mg di UPA
 - 98% nel gruppo che ha ricevuto 10mg di UPA
 - 89% nel gruppo che ha ricevuto 3.75mg di LA
- Controllo raggiunto significativamente più velocemente con UPA rispetto a LA ($p < 0,001$)

PEARL II – risultati

Amenorrea raggiunta più rapidamente nelle pazienti che hanno ricevuto 10mg di UPA rispetto a quelle che hanno ricevuto LA ($p < 0.001$)

7 gg gruppo UPA 5mg
5 gg gruppo UPA 10mg
21 gg gruppo LA 3.75mg

UPA ha un **effetto ANTIPROLIFERATIVO** (meccanismo che porta a questo rapido controllo del sanguinamento rimane incerto, potrebbe correlare con un effetto diretto sull'endometrio) [amenorrea definita come il primo giorno in cui il PBAC score è stato $< 0 = 2$ e si è mantenuto tale per i 28 gg successivi e per altri 28 gg seguenti]

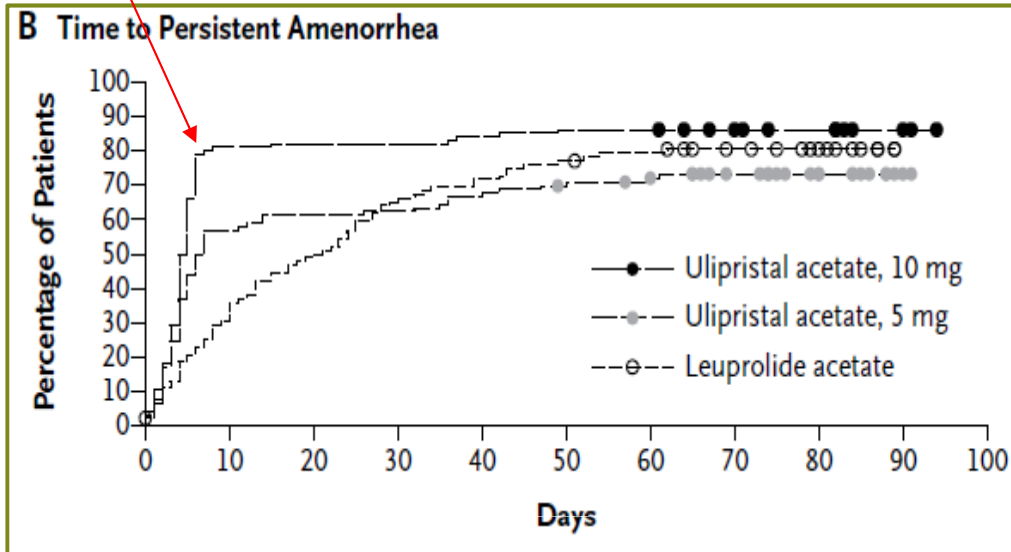


Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of Times to the Control of Bleeding and Persistent Amenorrhea.

Panel B shows the time to persistent amenorrhea (PBAC score, ≤ 2), a secondary efficacy end point. The time to amenorrhea was defined by the first day for which the total PBAC score for the following 28 days and for all subsequent 28-day periods (recalculated day by day) up to the end of treatment was 2 or less. Circles denote censored observations (i.e., a patient had fewer than 28 days at the end of treatment for which the total PBAC score met the criterion). Data are shown for the per-protocol population.

PEARL II – risultati

➤ Riduzione media del volume dei tre fibromi alla 13esima settimana:

- 36% gruppo con UPA 5mg
- 42% gruppo con UPA 10mg
- 53% gruppo con LA 3.75mg

} differenze non statisticamente significative

➤ Riduzione del volume dell'utero

- 20% gruppo con UPA 5mg
- 22% gruppo con UPA 10mg
- 47% gruppo con LA 3.75mg

} differenze statisticamente significative

PEARL II – risultati

- Risultati simili nei tre gruppi per quanto riguarda
 - miglioramento del dolore
 - qualità di vita
 - livelli di emoglobina

- Ciclo mestruale ritorna con una media di 31-34gg dalla fine del trattamento con UPA, con una media di 43gg nel gruppo trattato con LA

PEARL II – risultati

- Le pazienti che non sono state sottoposte ad intervento chirurgico trattate con UPA mostrano un **mantenimento del risultato ottenuto** in termini di riduzione del mioma migliore rispetto a quelle trattate con LA
- 1 mese dopo la sospensione del trattamento con LA il fibroma ricomincia a crescere
- La riduzione di volume dei fibromi ottenuta con UPA sembra mantenersi **per circa 6 mesi** dal termine del trattamento nella maggior parte delle pazienti



APOPTOSI DELLE CELLULE MIOMATOSE?????????

Table 3. Adverse Events (Safety Population).*

Adverse Event	Ulipristal Acetate		Leuprolide Acetate (N=101)
	5-mg Dose (N=97)	10-mg Dose (N=103)	
	number of patients (percent)		
Serious adverse events			
At least one event	8 (8)	5 (5)	6 (6)
Any event during treatment	2 (2)	1 (1)	2 (2)
Headache	1 (1)	0	0
Fibroid protruding through cervix	0	1 (1)	0
Lung infection	0	0	1 (1)
Thyroid cancer	1 (1)	0	0
Uterine hemorrhage	0	0	1 (1)
Within 4 wk after treatment†	3 (3)	3 (3)	2 (2)
From wk 17 to 38‡	3 (3)	1 (1)	2 (2)
Adverse events			
Leading to study-drug discontinuation§	1 (1)	2 (2)	6 (6)
At least one event¶	75 (77)	79 (77)	85 (84)
Hot flash	25 (26)	25 (24)	66 (65)
Headache	25 (26)	19 (18)	29 (29)
Procedural pain	9 (9)	15 (15)	9 (9)
Abdominal pain	6 (6)	11 (11)	14 (14)
Nausea	6 (6)	7 (7)	6 (6)
Fatigue	4 (4)	7 (7)	3 (3)
Anemia	5 (5)	3 (3)	5 (5)
Nasopharyngitis	6 (6)	4 (4)	2 (2)
Acne	0	5 (5)	5 (5)
Breast pain or tenderness	5 (5)	3 (3)	2 (2)
Influenza	2 (2)	2 (2)	5 (5)
Insomnia	2 (2)	2 (2)	5 (5)
Pharyngitis	5 (5)	0	2 (2)

PEARL II – sicurezza

Valori di estradiolo alla 13esima settimana di trattamento:

- 64 pg/ml gruppo UPA 5mg
- 60.5 pg/ml gruppo UPA 10mg
- 25 pg/ml gruppo LA 3.75mg (**VALORI PREMENOPAUSALI**)



Vampate (da moderate a severe)

11% gruppo UPA 5mg (**significativamente meno presenti**)

40% gruppo LA 3.75mg

LIMITI DELLO STUDIO

Non valuta nello specifico gli outcomes chirurgici

Sono necessari altri studi per valutare i rischi ed i benefici di un trattamento a lungo termine con UPA

CONCLUSIONI

in donne con fibromi sintomatici prima di un intervento chirurgico programmato UPA al dosaggio di 5 o 10 mg die rispetto alla somministrazione mensile di LA 3.75mg non è inferiore nel controllo del sanguinamento uterino ed ha un migliore profilo degli effetti collaterali

Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate

Jacques Donnez, M.D.,^a Francisco Vázquez, M.D.,^b Janusz Tomaszewski, M.D.,^c Kazem Nouri, M.D.,^d Philippe Bouchard, M.D.,^e Bart C. J. M. Fauser, M.D.,^f David H. Barlow, F.R.C.O.G.,^g Santiago Palacios, M.D.,^h Olivier Donnez, M.D.,ⁱ Elke Bestel, M.D.,^j Ian Osterloh, M.R.C.P.,^k and Ernest Loumaye, M.D.,^l for the PEARL III and PEARL III Extension Study Group

^a Société de Recherche pour l'Infertilité, Brussels, Belgium; ^b Centro de Estudios de Obstetricia y Ginecología Asociado, Lugo, Spain; ^c Prywatna Klinika Polozniczo-Ginekologiczna, Bialystok, Poland; ^d Department of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine, Medical School of Vienna, Vienna, Austria; ^e Endocrinology Unit, AP-HP Hospital Saint-Antoine, Paris, France; ^f Department of Reproductive Medicine and Gynecology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands; ^g College of Medical, Veterinary, and Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, Scotland; ^h Palacios' Institute of Women's Health, Madrid, Spain; ⁱ Centre Hospitalier Universitaire Université Catholique de Louvain Mont-Godinne Dinant, Yvoir, Belgium; ^j PregLem S.A., Geneva, Switzerland; ^k OsterMed Ltd., Birmingham, United Kingdom; and ^l ObsEva S.A. Geneva, Switzerland

Fertility and Sterility® Vol. 101, No. 6, June 2014 0015-0282

Copyright ©2014 The Authors. Published by Elsevier Inc. Open access under [CC BY-NC-ND license](#).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.008>

**IL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE DEI FIBROMI CON
UPA E' SICURO??**

PEARL III

FASE INIZIALE

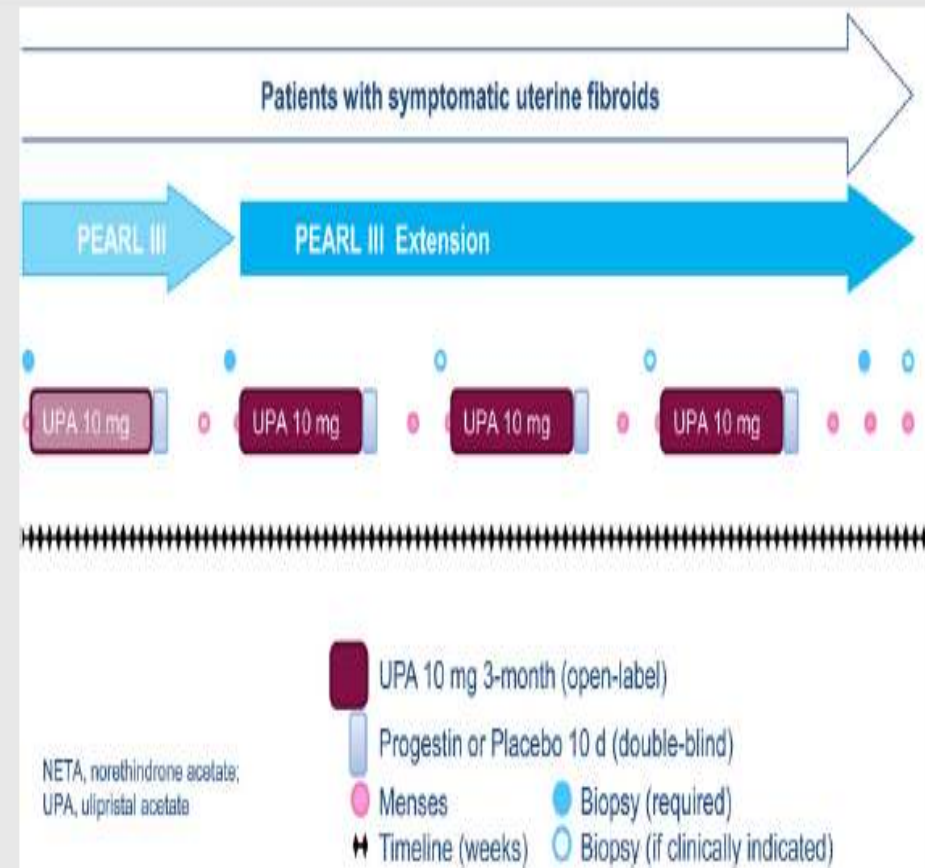
1 ciclo (3mesi) di UPA 10mg (n=209) seguito immediatamente da 10gg di terapia con un progestinico o con placebo (randomizzazione 1:1 in doppio cieco)

FASE DI ESTENSIONE

ulteriori 3 cicli di trattamento con UPA 10mg (n=132) seguito immediatamente da 10gg di terapia con un progestinico o con placebo (randomizzazione 1:1 in doppio cieco)

ogni ciclo separato da un periodo di interruzione pari a un ciclo mestruale completo fino alla comparsa della seconda mestruazione

SUPPLEMENTAL FIGURE 1



Pictorial flow diagram of treatments and biopsies for PEARL III and extension study.

Donnez. Long-term treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2014.

Ripetuti cicli di terapia con UPA consentono un controllo del sanguinamento uterino efficace e mantenuto per tutti i cicli

TABLE 2

Efficacy results for participants entering PEARL III extension study (PEARL III extension full analysis set).^a

	Course 1	Course 2	Course 3	Course 4	3 Month follow-up
Amenorrhea, n/N (%)	105/132 (79.5)	116/131 (88.5)	105/119 (88.2)	96/107 (89.7)	–
95% CI, %	71.9–85.5	82.0–92.9	81.2–92.9	82.5–94.2	–
Spotting or no bleeding, n/N (%)	117/132 (88.6)	123/131 (93.9)	112/119 (94.1)	100/107 (93.5)	–
% Change in total volume of three largest fibroids ^b from baseline, median (IQR)	–49.9 (–69.0, –27.2) (n = 130)	–63.2 (–76.4, –38.3) (n = 119)	–67.0 (–79.9, –33.5) (n = 106)	–72.1 (–86.6, –35.7) (n = 96)	–58.8 (79.2, –21.0) (n = 97)
Total reduction ≥ 25%, n (%)	101 (77.7)	95 (79.8)	83 (78.3)	79 (82.3)	70 (72.2)
Total reduction ≥ 50%, n (%)	65 (50.0)	77 (64.7)	66 (62.3)	67 (69.8)	56 (57.7)
% Change in uterine volume from baseline, median (IQR)	–29.8 (–45.2, –10.5) (n = 132)	–32.3 (–47.1, 0.7) (n = 121)	–29.9 (–47.5, –1.8) (n = 107)	–40.2 (–55.6, –15.3) (n = 96)	–22.3 (–46.2, 5.5) (n = 99)
Reduction ≥ 25%, n (%)	73 (55.3)	73 (60.3)	61 (57.0)	64 (66.7)	45 (45.5)
Assessment of pain					
Short-Form McGill Pain questionnaire	n = 131	n = 119	n = 108	n = 96	n = 96
Actual, median (IQR)	1.0 (0.0, 3.0)	1.0 (0.0, 4.0)	1.0 (0.0, 6.0)	1.0 (0.0, 2.0)	2.0 (0.0, 7.0)
Change from baseline, median (IQR)	–7.0 (–15.0, –2.0)	–6.0 (–14.0, –2.0)	–5.0 (–13.5, 0.0)	–6.0 (–16.0, –2.0)	–4.0 (–11.0, 0.0)
VAS ^c	n = 132	n = 120	n = 109	n = 96	n = 98
Actual, median (IQR)	1.0 (0.0, 11.0)	3.0 (0.0, 13.5)	2.0 (0.0, 13.0)	1.5 (0.0, 8.5)	7.0 (1.0, 29.0)
Change from baseline, median (IQR)	–23.5 (–58.0, –6.5)	–27.5 (–54.0, –7.0)	–25.0 (–54.0, –6.0)	–30.5 (–54.0, –10.0)	–17.0 (–42.0, –2.0)
UFS-QoL questionnaire ^d					
Symptom severity	n = 129	n = 117	n = 104	n = 91	n = 98
Actual, mean ± SD	13.4 ± 15.3	18.4 ± 16.8	20.5 ± 19.5	17.9 ± 17.1	27.1 ± 21.1
Change from baseline, mean ± SD	–35.8 ± 21.2	–30.5 ± 21.9	–27.7 ± 23.3	–30.0 ± 20.3	–21.2 ± 22.1
Health-related QoL total score	n = 131	n = 117	n = 108	n = 96	n = 99
Actual, mean ± SD	87.8 ± 14.8	85.2 ± 16.4	85.2 ± 18.1	87.5 ± 16.2	79.2 ± 22.9
Change from baseline, mean ± SD	32.8 ± 21.9	29.6 ± 22.4	29.4 ± 23.4	31.4 ± 21.6	22.7 ± 22.5
EQ-5D questionnaire	n = 132	n = 121	n = 109	n = 96	n = 99
Mobility (women with problems), n (%)	6 (4.5)	3 (2.5)	5 (4.6)	4 (4.2)	3 (3.0)
Self-care (women with problems), n (%)	0	0	1 (0.9)	0	0
Usual activities (women with problems), n (%)	6 (4.5)	3 (2.5)	4 (3.7)	3 (3.1)	7 (7.1)
Pain/discomfort (women with moderate or extreme symptoms), n (%)	33 (25.2*)	31 (25.6)	26 (24.1)	23 (24.0)	37 (37.4)
Anxiety/depression (women with moderate or extreme symptoms), n (%)	49 (37.1)	27 (22.3)	33 (30.3)	29 (30.2)	37 (37.4)
VAS (health state) ^e	n = 132	n = 120	n = 109	n = 95	n = 99
Actual, mean ± SD	78.1 ± 18.0	81.2 ± 14.9	83.4 ± 13.5	84.4 ± 15.5	84.1 ± 14.9
Change from baseline, mean ± SD	10.2 ± 23.8	13.3 ± 21.3	15.6 ± 20.2	15.2 ± 20.3	14.8 ± 18.9

Note: n = Number of women with nonmissing observations.

^a Amenorrhea (and spotting or no bleeding) assessed while under UPA treatment. For remaining results, courses 1 and 4 data were collected at the end of UPA treatment; courses 2 and 3 data were collected after the first menstrual bleed after UPA treatment and subsequent NETA/placebo treatment.

^b The same three fibroids identified at screening were followed throughout the study.

^c Scores on VAS range from 0 to 100, with higher scores indicating more severe pain.

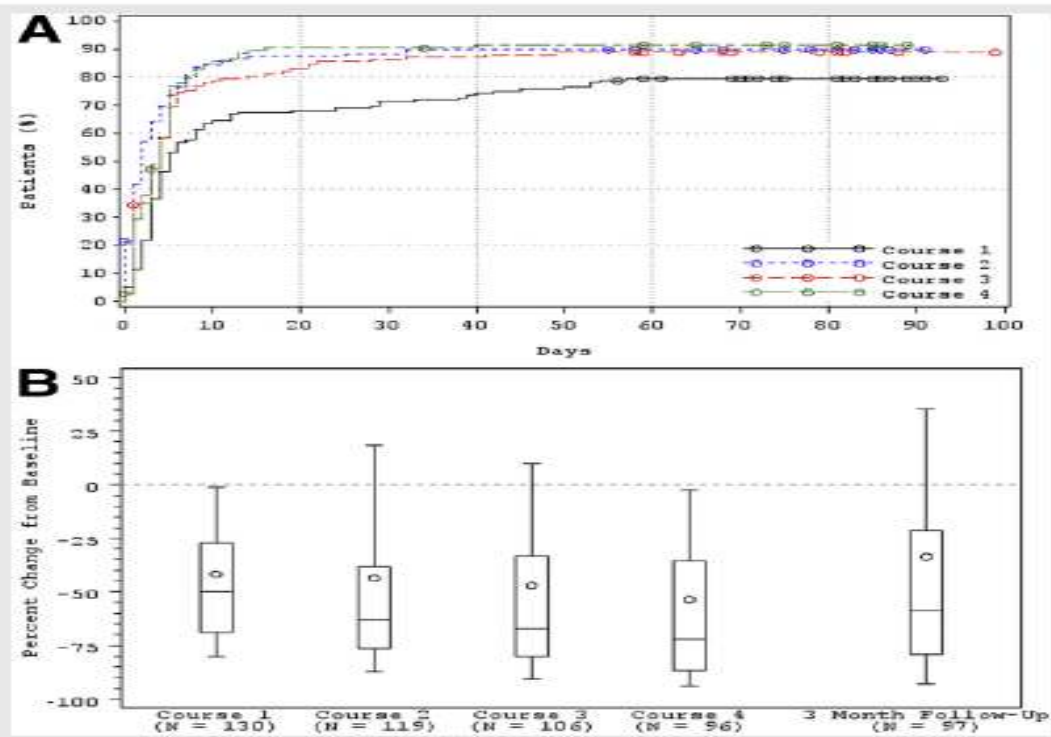
^d On the UFS-QoL questionnaire, scores for symptom severity range from 0 to 100, with higher scores indicating increased severity; Total scores for health-related QoL range from 0 to 100, with higher scores indicating a better QoL.

* n = 131.

† n = 108.

^e Scores on VAS range from 0 to 100, with higher scores indicating a better health state.

Dannier. Long-term treatment of uterine fibroids. Fertil Steril 2014.

FIGURE 1

(A) Time to no bleeding (persistent amenorrhea; PEARL III extension full analysis set). Time to amenorrhea was defined as the first day for which there was subsequently no bleeding for longer than 35 days to the end of UPA treatment within each treatment course, assessed using the patient diary data from the date of the first dose of UPA (day 0, which was to be within the first 4 days of the start of menstruation for treatment courses 1 and 2 and on the first day of menstruation for treatment courses 3 and 4). One day of spotting in any 35-day interval was accepted. Circles denote censored observation (i.e., a participant had a subsequent interval of 35 days or less up to the end of UPA treatment for which no more than 1 day of spotting was observed). (B) Percent change from baseline in total volume of the three largest fibroids (PEARL III extension full analysis set). N = number of women with nonmissing

- I tempi mediani all'amenorrea sono stati di 3,5gg (1°ciclo) e 2 gg(2°ciclo) dall'inizio della terapia

- Il volume dei fibromi continua a ridursi nei successivi cicli di terapia

(-49,9% 1°ciclo fino a -72,1% al 4°ciclo)

TABLE 3

Adverse events (PEARL III extension safety set).^a

Adverse event, no. of women (%)	Overall (n = 132)	Course 1 (n = 132)	Course 2 (n = 131)	Course 3 (n = 119)	Course 4 (n = 107)
SAEs					
At least one SAE	7 (5.3)	0	2 (1.5)	2 (1.7)	3 (2.8)
Any SAE during UPA treatment	6 (4.5)	0	2 (1.5)	2 (1.7)	2 (1.9)
HMB	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	1 (0.9)
Uterine hemorrhage	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	1 (0.9)
Metrorrhagia	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0
Thyroid cyst	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0
Any SAE during NETA/placebo treatment	0	0	0	0	0
Any SAE off treatment	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.9)
Chlamydial infection	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.9) ^b
Adverse events^c					
Leading to study withdrawal ^d	5 (3.8)	0	1 (0.8)	2 (1.7)	2 (1.9)
At least one event	91 (68.9)	73 (55.3)	27 (20.6)	35 (29.4)	37 (34.6)
Headache	26 (19.7)	19 (14.4)	4 (3.1)	6 (5.0)	7 (6.5)
Nasopharyngitis	18 (13.6)	10 (7.6)	3 (2.3)	1 (0.8)	6 (5.6)
Abdominal pain (including upper/lower)	12 (9.1)	7 (5.3)	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (1.9)
Hot flashes	12 (9.1)	7 (5.3)	1 (0.8)	5 (4.2)	1 (0.9)
Back pain	8 (6.1)	2 (1.5)	0	4 (3.4)	2 (1.9)
Fatigue	8 (6.1)	4 (3.0)	0	3 (2.5)	3 (2.8)
Nausea	8 (6.1)	4 (3.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.9)
Vertigo	7 (5.3)	6 (4.5)	0	1 (0.8)	1 (0.9)
Hair loss	6 (4.5)	5 (3.8)	1 (0.8)	2 (1.7)	0
Breast discomfort/breast pain/breast tenderness	6 (4.5)	4 (3.0)	0	1 (0.8)	1 (0.9)

^a All SAEs and all adverse events that occurred during UPA treatment in at least 4% of women overall are included.
^b SAE was diagnosed 3 months after treatment course 4.
^c Adverse events with onset on or after the first dose of UPA and before the first dose of NETA/placebo within each treatment course or up to and including 7 days after the last dose of UPA if NETA/placebo was never started.
^d In addition, another adverse event that occurred when a woman was not receiving UPA led to study withdrawal.

Donnez. Long-term treatment of uterine fibroids. Fertil Steril 2014.

- La maggior parte degli eventi avversi sono **lievi o moderati** e non aumentano di frequenza a seguito di ripetuti cicli di trattamento
- Evento avverso più frequente il mal di testa (14,4% al 1° ciclo e 6,5% al 4° ciclo)

SUPPLEMENTAL TABLE 6

Summary of other safety assessments (PEARL III safety set; n = 209).

Assessment ^a	n	Result
Endometrial thickness, mm		
Screening, mean ± SD	202	8.7 ± 3.7
≤4 mm, n (%)		14 (6.9)
>4 to ≤16 mm, n (%)		185 (91.6)
>16 mm, n (%)		3 (1.5)
Course 1, mean ± SD	198	9.2 ± 4.6
≤4 mm, n (%)		23 (11.6)
>4 to ≤16 mm, n (%)		157 (79.3)
>16 mm, n (%)		18 (9.1)
2 Weeks after first menstrual bleed post-treatment, mean ± SD	181	8.9 ± 4.1
≤4 mm, n (%)		19 (10.5)
>4 to ≤16 mm, n (%)		150 (82.9)
>16 mm, n (%)		12 (6.6)
3-Month follow-up, mean ± SD	48	7.6 ± 3.4
≤4 mm, n (%)		9 (18.8)
>4 to ≤16 mm, n (%)		39 (81.3)
>16 mm, n (%)		0

PAEC (P receptor modulator associated endometrial changes)

Pattern istologico benigno non-fisiologico, non-proliferativo.

Caratteristica principale dei PAEC è il verificarsi di cambiamenti cistici e nell'aumento dello spessore endometriale

Sono considerati una risposta farmacodinamica reversibile alla somministrazione con UPA

Questi cambiamenti sono reversibili spontaneamente da poche settimane a qualche mese dal termine della terapia con UPA

Tutte le biopsie endometriali effettuate evidenziano un'istologia benigna