



esmya®

SMJERNICE ZA LIJEČENJE ESMYOM

Dinka Pavičić Baldani

**Klinika za ženske bolesti i porode
KBC-a i MF Sveučilišta u Zagrebu**

BRIJUNI, 2015.





ŠTO JE ESMYA®?

lijek za oralnu uporabu

tablete od 5 mg UPA
minimalna učinkovita doza
lijeka

aktivna tvar
ulipristal acetat (UPA)

u pakiranju 28 tbl
(moguće 84 tbl)

klasa
selektivni modulatori
progesteronskih receptora
(SPRM)

za jedan ciklus potrebne
3 kutije lijeka





KAKO SE ESMYA® KORISTI ?

Početak uzimanja unutar prvog tjedna
menstruacijskog ciklusa



Jednom dnevno 5 mg, svaki dan kroz 3
mjeseca



za vrijeme uzimanja većina žena u amenoreji ili ima
oskudnu sukrvicu u vrijeme očekivane menstruacije



nakon prestanka 3 mj. liječenja menstruacije nastupaju
nakon prosječno 30-tak dana





KAKO SE ESMYA® KORISTI ?

Tromjesečni ciklusi se mogu ponavljati



Minimalni razmak između dva ciklusa je 2 mjeseca, maksimalni razmak ovisno o procjeni liječnika

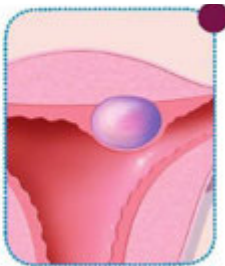


Liječenje započeti unutar prvih 7 dana od minimalno druge menstruacije nakon završetka prethodnog ciklusa

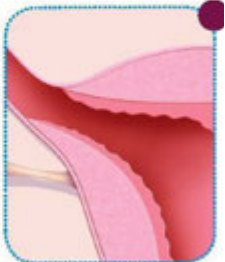


ESMYA® - MEHANIZAM DJELOVANJA

UPA (SPRM) primarno modulira PR na miomima, endometriju i hipofizi



Esmya® blokira PR na stanicama mioma što dovodi do inhibicije proliferacije stanica i indukcije apoptoze s posljedičnim smanjenjem volumena mioma^{1,2,3}



Esmya® ima izravan učinak na endometralnu vaskulaturu i potiče benigne i reverzibilne promjene u tkivu endometrija nazvane „promjene endometrija povezane s modulatorom progesteronskih receptora“ (eng. *Progesterone-Receptor Modulator-Associated Endometrial Changes – PAEC*)^{1,2,3} što dovodi do brzog zaustavljanja krvarenja i nastanka amenoreje



Esmya® djeluje na razini hipotalamus-hipofiza tako da inhibira lučenja LH, a time i ovulaciju ($P_4 \approx 0.3\text{ng/ml}$); FSH parcijalno inhibiran – razvoj folikula nije u potpunosti eliminiran (estradiol unutar raspona srednje folikulinske faze⁴) – amenoreja

¹Donnez J. i sur. N Engl J Med 2012; 366(5): 409-420; ²Donnez J. i sur. N Engl J Med 2012; 366(5): 421-432; ³Donnez J. i sur. Fertil Steril 2014;101(6):1565-1573

⁴Chabbert-Buffet N. i sur. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 3582-3589



INDIKACIJE ZA PRIMJENU ESMYE

preoperativno liječenje umjerenih do izraženih simptoma povezanih s mioma maternice kod žena reproduktivne dobi

Jedan ciklus/3mj kao priprema za operacijski zahvat



2/2012

Dva ciklusa/3mj kao priprema za operacijski zahvat



1/2014

dugotrajno-intermitentno liječenje umjerenih do izraženih simptoma povezanih s mioma maternice kod žena reproduktivne dobi

5/2015

1 ciklus 3 mjeseca



2 ciklus 3 mjeseca



3 ciklus 3 mjeseca



4 ciklus 3 mjeseca



STUDIJE TEMELJEM KOJIH SU ODOBRENE INDIKACIJE ZA PRIMJENU ESMYE

preoperativno liječenje

PEARL
I

kompariran utjecaj UPA 5 ili 10 mg sa placebom ili GnRH analogom u trajanju od 13 tj. (3mj) na krvarenje i volumen mioma kod žena sa AUB i posljedičnom anemijom koje su se pripremale za operaciju

PEARL
II

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery

Jacques Donnez, M.D., Ph.D., Tetyana F. Tatarчук, M.D., Ph.D.,
Philippe Bouchard, M.D., Lucian Puscasiu, M.D., Ph.D.,
Nataliya F. Zakharenko, M.D., Ph.D., Tatiana Ivanova, M.D., Ph.D.,
Gyula Ugocsai, M.D., Ph.D., Michal Mara, M.D., Ph.D., Manju P. Jilla, M.B., B.S., 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 I Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

The efficacy and safety of oral ulipristal acetate for the treatment of symptomatic uterine fibroids before surgery are uncertain.

METHODS

We randomly assigned women with symptomatic fibroids, excessive uterine bleeding (a score of >100 on the pictorial blood-loss assessment chart [PBAC, an objective assessment of blood loss in which monthly scores range from 0 to >500] with higher

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

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.,
Bogusław Lemieszczuk, M.D., Francesco Baró, M.D., Ph.D., Kazem Nouri, M.D.,
Luigi Selvaggi, M.D., Krzysztof Sodowski, 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*

ABSTRACT

BACKGROUND

The efficacy and side-effect profile of ulipristal acetate as compared with those of leuprolide acetate for the treatment of symptomatic uterine fibroids before surgery are unclear.

METHODS

In this double-blind noninferiority trial, we randomly assigned 307 patients with symp-

ZAKLJUČCI PEARL I, PEARL II



brže od GnRH smanjuje krvarenje iz maternice (unutar 7 dana 5mg, 5 dana 10 mg)
amenoreja & spotting > 80% pacijentica
normalizacija Hb >90% pacijentica



smanjuje volumen mioma, (prosječno za 35% 5 mg , 42% UPA 10 mg)

smanjuje bolnost
i poboljšava kvalitetu
života



odličan sigurnosni profil
izostanak značajnijih
nus-pojava



2/2012

preoperativno liječenje

3
months



smanjenje volumena mioma i obilnosti krvarenja vidljivo još 6 mjeseci nakon završetka terapije

UPA mj nakon th

ZNAČAJ KORIŠTENJA ESMYE U PREDOPERACIJSKOJ PRIPREMI PACIJENTICA



preoperativna, čak i umjerena anemija dovodi do značajnog porasta poslijeoperacijskog mortaliteta i morbiditeta neovisno o dobi i invazivnosti zahvata



terapija koja korigira anemiju prije operacijskog zahvata značajno smanjuje mortalitet i morbiditet i poboljšava ishod op. zahvata

Musallam KM, et al. Lancet 2011;378,1396-1407



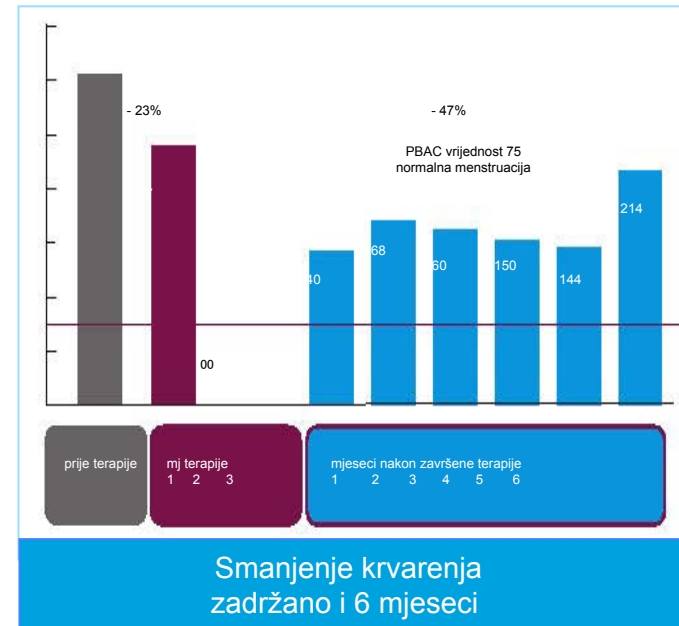
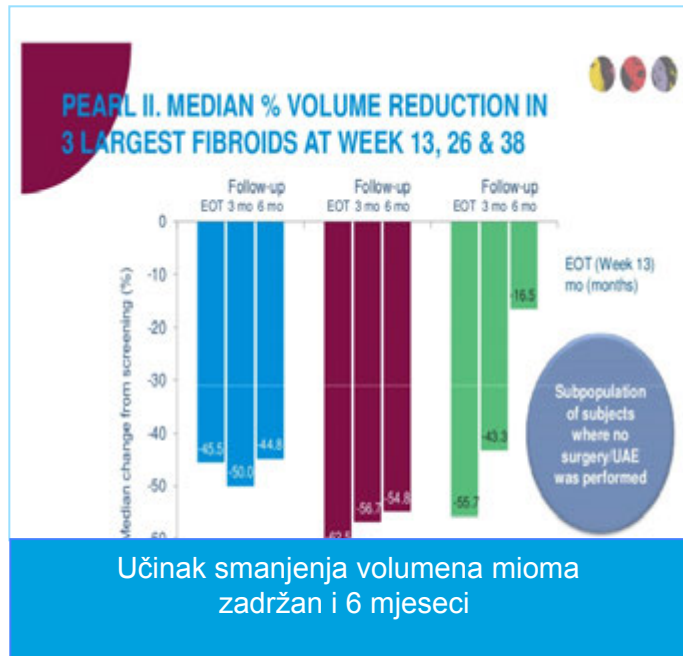
smanjenje volumena mioma: omogućava manje invazivan op. zahvat, kraće trajanje op., manji gubitak krvi tijekom op., manje komplikacija poglavito kod mioma nepovoljne lokalizacije, bolji operacijski ishod (kod pacijenta koji planiraju trudnoću)

Lethaby A, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(2):CD000547



kirurški zahvat se može planirati neovisno o menstruaciji i odgoditi zbog zadržanog učinka na obilnost krvarenja i volumen mioma

PEARL I, PEARL II – REZULTATI PRAĆENJA PACIJENTICA 6 MJESECI PO PREKIDU TERAPIJE



ideja da se dugotrajnom primjenom UPA može odgoditi ili u potpunosti izbjeći operacijski zahvat



dugotrajno-intermitentno liječenje

STUDIJE TEMELJEM KOJIH SU ODOBRENE INDIKACIJE ZA PRIMJENU ESMYE

dugotrajno – intermitentno korištenje

PEARL
III

Analiziran učinak ponavljano korištenja
(4 intermitentna 3-mj ciklusa) 5 ili 10 mg UPA kod pacijentica sa
AUB povezanih s miomima

PEARL
IV

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

Objective: To investigate the efficacy and safety of ulipristal acetate (UPA) for long-term treatment of symptomatic uterine fibroids.

Design: Repeated intermittent open-label UPA courses, each followed by randomized double-blind norethisterone acetate (NETA) or placebo.

Setting: European clinical gynecology centers.

Patient(s): Two hundred and nine women with symptomatic fibroids including heavy menstrual bleeding.

Intervention(s): Patients received up to four 3-month courses of UPA 10 mg daily, immediately followed by 10-day double-blind treatment with NETA (10 mg daily) or placebo.

Main Outcome Measure(s): Amenorrhea, fibroid volume, endometrial histology.

Result(s): After the first UPA course, amenorrhea occurred in 79% of women, with median onset (from treatment start) of 4 days (interquartile range, 2-6 days). Median fibroid volume change was -45% (interquartile range, -66%; -25%). Amenorrhea rates were 89%, 88%, and 90% for the 131, 119, and 107 women who received treatment courses 2, 3, and 4, respectively. Median times to amenorrhea were 2, 3, and 3 days for treatment courses 2, 3, and 4, respectively. Median fibroid volume changes from baseline were -63%,

Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids

Jacques Donnez, M.D.,^a Robert Hudecek, M.D.,^b Olivier Donnez, M.D.,^c Dace Matule, M.D.,^d

Objective: To investigate the efficacy and safety of repeated 12-week courses of 5 or 10 mg daily of ulipristal acetate for intermittent treatment of symptomatic uterine fibroids.

Design: Double-blind, randomized administration of two 12-week courses of ulipristal acetate.

Setting: Gynecology centers.

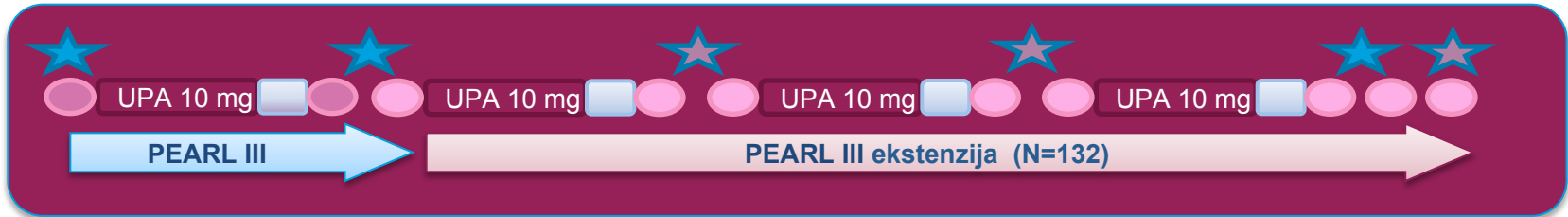
Patient(s): A total of 451 patients with symptomatic uterine fibroid(s) and heavy bleeding.

Intervention(s): Two repeated 12-week treatment courses of daily 5 or 10 mg of ulipristal acetate.

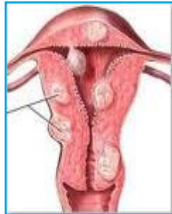
Main Outcome Measure(s): Amenorrhea, controlled bleeding, fibroid volume, quality of life (QoL), pain.

Result(s): In the 5- and 10-mg treatment groups (62% and 73% of patients, respectively) achieved amenorrhea during both treatment courses. Proportions of patients achieving controlled bleeding during two treatment courses were >80%. Menstruation resumed after each treatment course and was diminished compared with baseline. After the second treatment course, median reductions from baseline in fibroid volume were 54% and 58% for the patients receiving 5 and 10 mg of ulipristal acetate, respectively. Pain and QoL improved in both groups. Ulipristal acetate was well tolerated with less than 5% of patients discontinuing treatment due to adverse events.

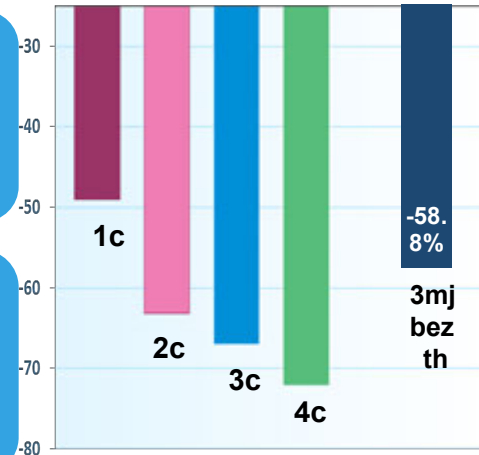
ZAKLJUČCI PEARL III



postotak žena s amenorejom povećavao se sa svakim novim ciklusom (78,5% 1. ciklus – 89,7% 4. ciklus)
 prosječno trajanje krvarenja nakon svakog završenog ciklusa bilo je sve kraće (9.4 dana 1. ciklus – 4.2 dana 4. ciklus)



progressivno smanjenje volumena mioma sa trajanjem terapije (45.1% -1. ciklus – 72.1% 4. ciklus)
 broj pacijentica sa smanjenjem volumena >50% povećavo se sa trajanjem terapije (50% 1. ciklus – 68.9% 4. ciklus)



I kod žena bez značajne (>20%) redukcije volumena mioma - dobra kontrola krvarenja

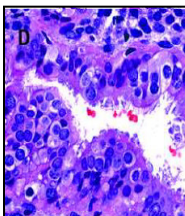
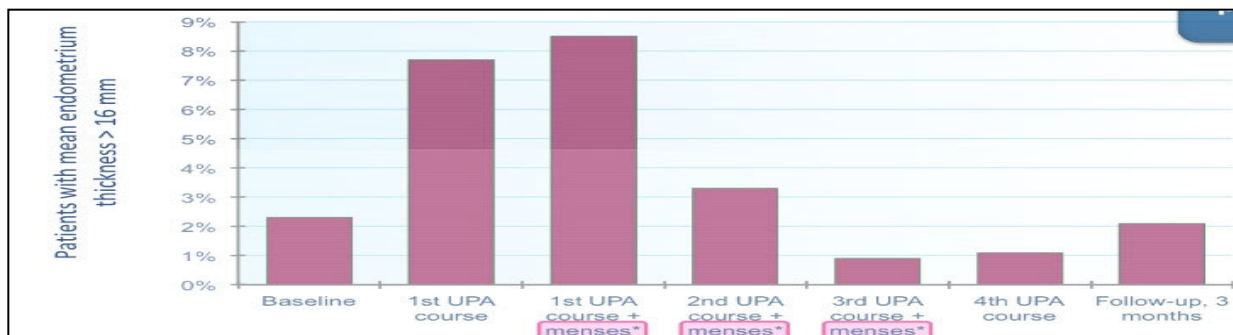
Samo 1% žena bez kontrole krvarenja i redukcije volumena mioma

ZAKLJUČCI PEARL III – SIGURNOST (ENDOMETRIJ)



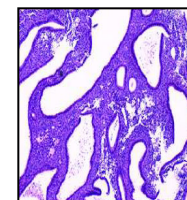
oko 10% pacijentica uz liječenje UPA zadebljan endometrij ≥ 16 mm
zadebljanje endometrija benigno i nestaje s prestankom liječenja i
pojavom menstruacije (PEARL I, PEARL II)

udio pacijenata s endometrijem >16 mm opada sa trajanjem primjene UPA
8.5% nakon prvog ciklus; 3.3% nakon 2 ciklusa, 1.1% nakon 4 ciklusa



PAEC – benignan, reverzibilan i nestaje nakon prekida liječenja i pojave menstruacije

PAEC – u oko 30% pacijentica nakon svake primjene
KUMULATIVNA DOZA I DULJINA PRIMJENE NE UTJEČU NA POJAVNOST



STUDIJE TEMELJEM KOJIH SU ODOBRENE INDIKACIJE ZA PRIMJENU ESMYE

PEARL
III

odobrena samo 2 ciklusa od po 3 mjeseca jer u 4 ciklusu PEARL III nije bilo uključeno dovoljno pacijentica (99) da bi se dokazala apsolutna sigurnost ispitivan učinak samo 10 mg UPA



PEARL
IV

451 pacijentica



- UPA 5 mg or 10 mg (dvostruko-slijepo)
- Menstruacija

DUGOTRAJNO INTERMITENTNO LIJEČENJE POTVRĐENA JEDNAKA UČINKOVITOST 5 I 10 MG KAO I SIGURNOST



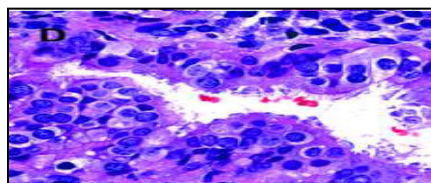
većina pacijentica amenoreja u 1. i 2. ciklusu
(62% 5 mg, 73% 10 mg p=0.03)

krvarenje se zaustavlja brzo (5 dana) u 80% pacijentica bez razlike
između 5 mg i 10 mg



80% pacijentica klinički značajnu redukciju volumena mioma
(≥80%) nakon drugog ciklusa, bez razlike između 5 i 10 mg

redukcija boli i poboljšanje kvalitete života jednako kao u prethodnim
studijama



PAEC je bezopasna i brzo regredira

POTVRĐENA SIGURNOST ESMYE

Najčešći neželjeni učinci



valovi
vrućine 8.1%



blage do umjerene
glavobolje 5.8%



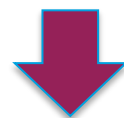
funkcionalne ciste
jajnika 1% -
spontano prolaze



Većina neželjenih učinaka blage ili umjerene (95%)
prestaju spontano i ne dovode do prekida liječenja (98%)

Učestalost nuspojava opada ili ostaje ista
sa svakim slijedećim ciklusom

SmPC Esmya® 27/5/2015



5/2015

dugotrajno-intermitentno
liječenje

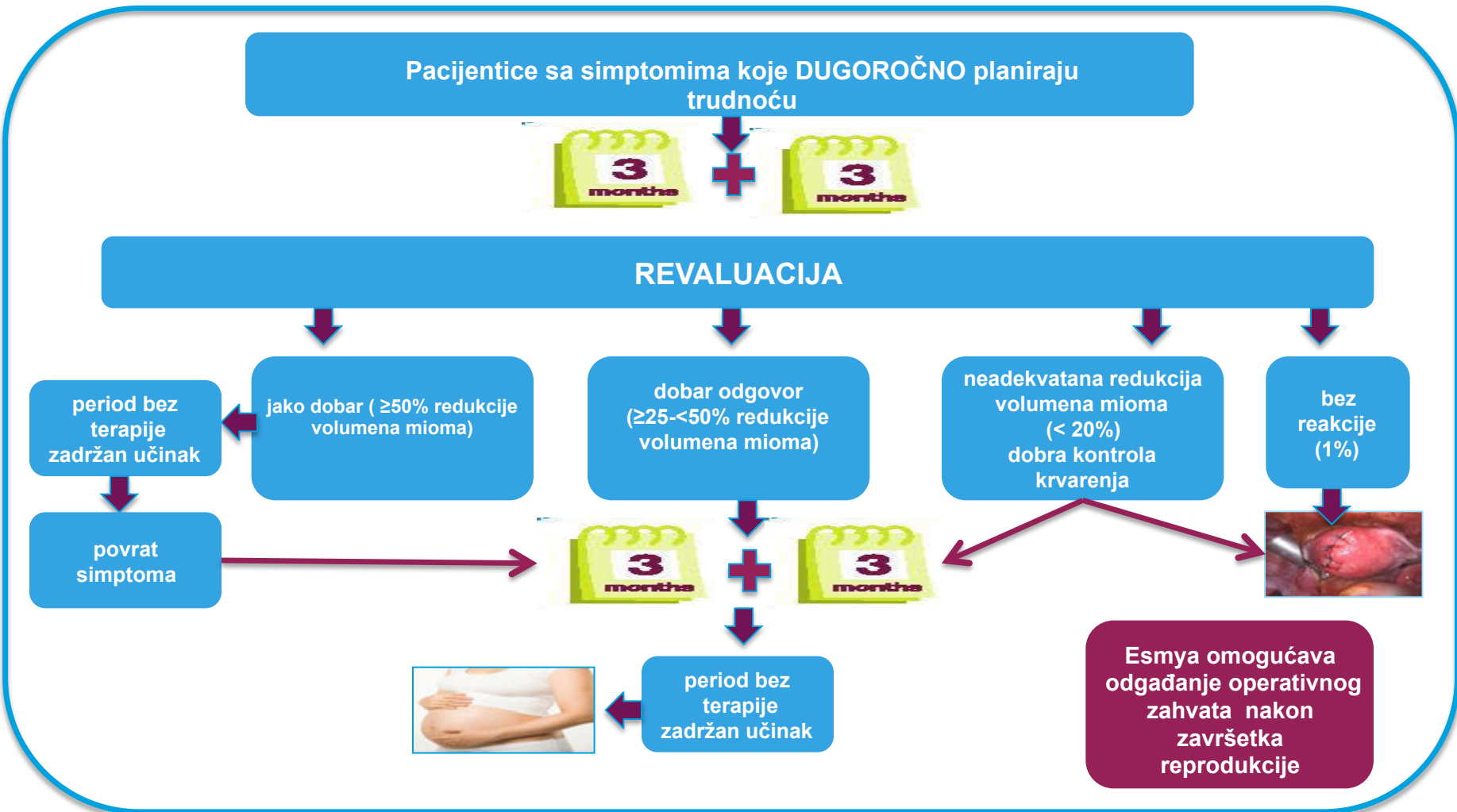


KANDIDATI ZA DUGOTRAJNO-INTERMITENTNO LIJEČENJE

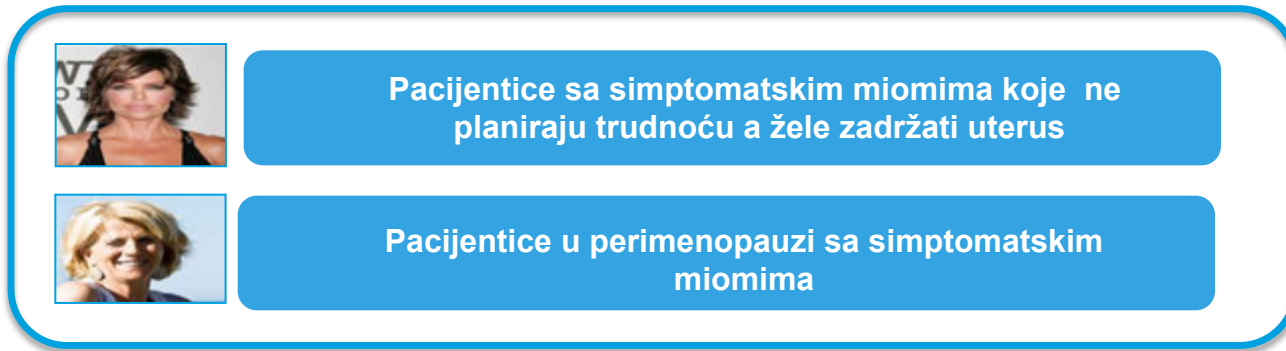


Esmya omogućava izbjegavanje potencijalnog narušavanja fertiliteta operacijom i poboljšava opstetrički ishod smanjujući rizik rupture uterusa i potrebu za carskim rezom

KANDIDATI ZA DUGOTRAJNO-INTERMITENTNO LIJEČENJE



KANDIDATI ZA DUGOTRAJNO-INTERMITENTNO LIJEČENJE



REVALUACIJA





ESMYA® - KONTRAINDIKACIJE

ozbiljno oštećenje
bubrežne i jetrene
funkcije

trudnoća i dojenje



krvarenje iz maternice koje
nije uzrokovano miomom

karcinom maternice, cerviksa
ovarija i dojke

ESMYA® - VAŽNE NAPOMENE

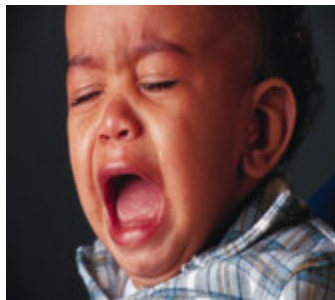


PARALELNO KORIŠTENJE OHK, POP, IUS NIJE PREPORUČLJIVO ZBOG SMANJENJA UČINKA ESMYA®

PACIJENTE TREBA INFORMIRATI DA LIJEČENJE UPA DOVODI DO ZNAČAJNE REDUKCIJE KRVARENJA ILI AMENOREJE – UKOLIKO KRVARENJE PERZISTIRA ILI DOĐE DO INTERMENSTUACIJSKOG KRVARENJA NAKON AMENOREJE - OBRADA

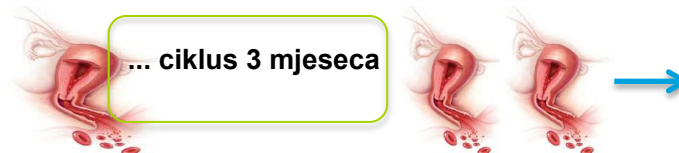


TREKUTNO ZNANJE O SPRM NE UKAZUJE NA NIKAKAV NEGATIVAN UČINAK NA DOJKE



TERATOGENI POTENCIJAL NIJE VIDLJIV U DOZI KOJA SE KORISTI U ESMYA®, ALI UKOLIKO DOĐE DO TRUDNOĆE UZ LIJEČENJE, TREBA PREKINUTI TERAPIJU I NASTAVITI TRUDNOĆU UZ NADZOR

TRUDNOĆA SE MOŽE PLANIRATI NAKON ŠTO PROĐE JEDAN MENSTRUACIJSKI CIKLUS OD ZAVRŠENE TERAPIJE



trudnoća

DODATNO POTVRĐENA SIGURNOST ESMYE

ORIGINAL ARTICLE: GYNECOLOGY AND MENOPAUSE

First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids

Mathieu Luyckx, M.D.,^a Jean-Luc Squifflet, M.D., Ph.D.,^a Pascale Jadoul, M.D.,^a Raffaella Votino, M.D.,^a Marie-Madeleine Dolmans, M.D., Ph.D.,^{a,b} and Jacques Donnez, M.D., Ph.D.^c

^a Gynecology Department, Cliniques Universitaires Saint-Luc; ^b Pôle de Recherche en Gynécologie, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Université Catholique de Louvain, Cliniques Universitaires Saint-Luc; and ^c Société de Recherche pour l'Infertilité, Brussels, Belgium

Objective: To study the pregnancy rate after ulipristal acetate (UPA) therapy for fibroids.

Design: Retrospective analysis of a series of 52 patients prospectively included in the PGL4001 (ulipristal acetate) Efficacy Assessment in Reduction of Symptoms Due to Uterine Leiomyomata (PEARL) II and III trials.

Nije nađena veća učestalost spontanih pobačaja,
niti fetalnih abnormalnosti

ESMYA® - KONTROLA

NAKON CIKLUSA PRIMJENE:

kontrola simptoma (krvarenje, podnošenje), debljine endometrija i volumena mioma

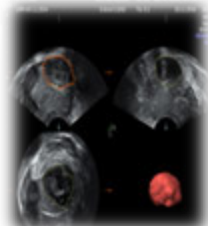
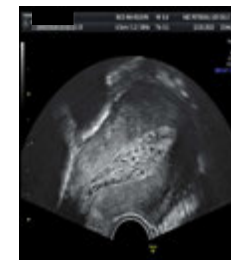
KONTROLA RANIJE:

Ukoliko krvarenje perzistira ili se javi nakon perioda amenoreje ili u slučaju nus pojava



Debljina endometrija:

U slučaju perzistencije zadebljanog endometrija nakon menstruacije tijekom *off* perioda kod kroničnog davanja ili više od 3 mjeseca od prestanka liječenja – ISTRAŽITI PREMA UOBIČAJENOJ KLINIČKOJ PRAKSI



Promjene volumena mioma (%)

$$\left(\frac{\text{Vol}_{\text{poslije}} - \text{Vol}_{\text{prije}}}{\text{Vol}_{\text{prije}}}\right) \times 100$$

volumen mioma

Odgovor na th. UPA

Odlična redukcija volumena (>50%)

Dobra redukcija volumena (25-50%)

Neznačajna redukcija volumena (<20%)

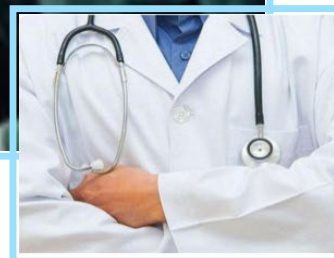
NOTE: 30% smanjenje u promjeru usporedivo je sa 65% smanjenja u volumenu



ODLUKA O NAČINU NASTAVKA LIJEČENJA (KIRURŠKO, MEDIKAMENTOSNO) OVISI O INDIKACIJI ZA PRIMJENU ESMYA®, KONTROLI SIMPTOMA I ŽELJAMA PACIJENTICE



LIJEČENJE MIOMA - DANAS





LIJEČENJE MIOMA - SUTRA

