



VU University Medical Center
Uterine Repair Center
Amsterdam



MYOMEN BEHANDELEN MET PILLEN, WIE ZOU DAT NIET WILLEN?

OF TOCH PILLEN VOOR MYOMEN: IN JE DROMEN!

Judith Huirne

Gynaecoloog VUmc Uterine Repair Center

Wouter Hehenkamp

Robert de Leeuw

Freek Groenman

Norah van Mello



VU medisch centrum



Disclosures

Disclosures	
Grants	
<ul style="list-style-type: none">• Grant 2015	<ul style="list-style-type: none">• Gedeon richter: grant for MYOMEX trial. Investigator initiated: Esmya vs GnRHa voor myoomenucleatie
<ul style="list-style-type: none">• Grant 2018	<ul style="list-style-type: none">• ZonMw MYOMEX-2 trial: Esmya vs standaardbehandeling myomen:



Pillen?

- Ferro: HB↑
- Tranexaminezuur/Naproxen: Bloedverlies ↓
- OAC/progestagenen: Bloedingen↓
- **ESMYA/GnRHa: Bloedingen & volume myoom ↓**



Vragen

- Hoe effectief is Esmya in het reduceren van bloedingen en volume?
 - Esmya vs placebo vs GnRHa
- Is voorbehandeling (myoomenucleatie of hysterectomie) zinvol?
 - Esmya vs GnRHa
- Hoe veilig is Esmya?



Werkingsmechanisme

- **Ulipristal** (Esmya® - tabletten)
 - Progesteron receptor modulator
 - Myoom ↑apoptose, ↓cel proliferatie, ↓ growth factors
 - Dik endometrium (PEAC)
 - 11% flushes
 - Geen anticonceptie (teratogeen)





Farmacotherapeutisch compas

- Het effect van de **voorbehandeling met ulipristal op het resultaat van de operatieve ingrepen** bij myomen is **nog niet onderzocht**.
- **De langetermijn gevolgen**, met name ten aanzien van het effect op het endometrium, zijn voor ulipristal echter **nog niet bekend**.
- Vanwege onvoldoende gegevens over de effectiviteit en veiligheid wordt het gebruik bij **ernstige nierfunctiestoornissen en bij matige tot ernstige leverfunctiestoornissen afgeraden** (metabolism via CYP3A4)



Veiligheid

Langdurig gebruik

- Na 8 kuren met 10 mg (n=64*):
 - Geen atypie





Opzet vergelijkende Studies

	Interventie	Controle	N	Dosis	Resultaat tijdens	Lange termijn/na OK
PEARL I	ESMYA 3mnd	Placebo	194	5-10 mg	Amenorrhoe HB, bijwerkingen Volume ↓	NA
PEARL II	ESMYA 3mnd	Lucrin 3 mnd	202	5-10 mg	Volume ↓ Anaemie	NA
PEARL III	ESMYA +NETA 3mnd	ESMYA	209	10 mg	#PEAC	NA
PEARL IV	ESMYA 10mg 4x 3mnd	ESMYA 5mg	451	5-10 mg	% amenorrhoe	NA

* 35 dagen interval

Progesterone receptor modulator Associated **Endometrial** Changes



Afname bloedingen

	Interventie	Controle	Amenorrhoe Tijdens kuur		Lange termijn
PEARL I	ESMYA 3mnd	Placebo	90% vs 11%		
PEARL II	ESMYA 3mnd	Lucrin 3 mnd	= 7 vs 21 d		
PEARL III	ESMYA +NETA 3mnd	Esmya	90%	NETA geen afname van PEAC	50% 4 kuren: 75-100% amenorrhoe
PEARL IV	ESMYA 4x 3mnd*				75% 4 kuren: 75-85% amenorrhoe UFS-QOL↑ pijnscore↓

* 35 dagen interval



Volume reductie

Na 1 kuur (3 maanden)

		N	Volume reductie MYOOM	IQR	Volume reductie UTERUS	IQR
PEARL I	5 mg	96	-21%	-41 / -1	-12%	-28 / +3
	10 mg	98	-12%	-39 / +4	-12%	-28 / +6
PEARL II	5 mg	98	-35%	-58 / -11	-20%	-40 / -1
	10 mg	104	-42%	-67 / -14	-22%	-44 / +1
PEARL III	10 mg	209	-45%	-66 / -24	-30%	-45 / -11
PEARL IV	5 mg	228	-38%	-60 / -14	-13%	-29 / +8
	10 mg	223	-38%	-60 / -15	-13%	-30 / +4



Gemiddelde Volume reductie

	Ulipristal	Lucrin
Myoom	36% (11-58)	53% (36-69)
Uterus	20% (3-40%)	47% (35-57)

- Volume reductie na GnRHa is groter en beter voorspelbaar
- Ulipristal 20-45 % 'non-responders'



Lange termijn

- veelbelovend, maar:
 - 75% patiënten t/m kuur 4 (PEARL IV)
 - 50% patiënten t/m kuur 4 (PEARL III-ext)
 - Niet vergeleken met andere (med/chir) therapie
 - Zeer kleine myomen, mediaan 3 grootste myomen samen <4.5 cm (75%<5.5)
 - Kinderwens?



VU University Medical Center
Uterine Repair Center
Amsterdam

Voorbehandeling voor Myoomenucleatie of hysterectomie



VU University Medical Center
Uterine Repair Center
Amsterdam

4 systematic reviews, 2 cochranes



Maar.....

- Geen (goede) en kleine RCTs
- Veel bias in geïncludeerde studies
- Veelal retrospectief
- Nomenclatuur en typering myomen niet consistent, sterk wisselende grootte



Effect uitkomst hysterectomie

- **Hysterectomie** na voorbehandeling:
 - GnRHa
 - ↓ Bloedverlies (58 ml)
 - ↓ Mediane incisies (OR 0.36)
 - ↑ vaginal hysterectomieen (OR 4.7)
 - Ulipristal
 - Geen vergelijkende studies



Modelprotocol Laparoscopische Hysterectomie 2017

- Overweeg GnRHa voorbehandeling voor LH: bloedverlies, kortere chirurgie tijd en/of volume afname





Voorbehandeling myomen

- Scopische enucleatie
 - GnRHa Minder bloedverlies ↓ & Transfusies ↓
 - Esmya: cohorten: weinig wisselende info

→onderzoek nodig



VU University Medical Center
Uterine Repair Center
Amsterdam

MYOME TRIAL

- GnRHa vs Ulipristal
- Randomized double blind
- Primary outcome: **blood loss**
- Secondary: surgery time, costs, **surgical ease**, QOL

→ submitted....



VU medisch centrum



VU University Medical Center
Uterine Repair Center
Amsterdam



RCT: Ulipristal versus Chirurgie

Myoomenucleatie, hysterectomie, embolisatie

n=146, UFS-QOL 2 jaar



VU University Medical Center
Uterine Repair Center
Amsterdam



RCT: Ulipristal versus hormonale therapie *Mirena, OAC, progestagenen*



VU University Medical Center
Uterine Repair Center
Amsterdam



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 December 2017
EMA/791062/2017

The PRAC has made an initial assessment of the cases of liver injury and considered that Esmya could be the cause. The committee will now evaluate all available data and determine whether there are any implications for the use of this treatment.

Next meeting EMA 3th of May in London

EMA's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) has made an initial assessment of the cases of liver injury and considered that Esmya could be the cause.

Given the seriousness of the observed liver injury and its possible link to the medicine, a more in depth review is warranted.

Home > Actueel > Nieuws >

Regelmatig leveronderzoek nodig bij vrouwen die Esmya gebruiken

Nieuwsbericht | 12-02-2018 | 10:00

PRAC raadt voorlopig ook af om nieuwe patiënten met deze behandeling te laten beginnen

Het Europese Geneesmiddelenbewakingscomité PRAC is bezig de voordelen en risico's van Esmya te herbeoordelen. Deze herbeoordeling is gestart na een klein aantal meldingen van ernstige leverbeschadiging, waaronder acuut leverfalen dat tot een levertransplantatie leidde, bij gebruik van Esmya.

Lopende de herbeoordeling adviseert de PRAC als tijdelijke maatregel om de leverfunctie regelmatig te controleren bij vrouwen die Esmya (ulipristalacetaat) gebruiken. Esmya is een middel dat gebruikt wordt voor de behandeling van matige tot ernstige symptomen bij vleesbomen.

December 2017: 650.000 keer voorgeschreven



Conclusie: een pil voor myomen?

- Ulipristal veelbelovend middel
- Echter ook non-responders
- Als voorbehandeling zeker niet beter dan Lucrin
- Geen RCT tov andere myoombehandeling
Chirurgie **Myomex 2** of hormonaal **Myomex 3**
- Eerst moet EMA uitspraak doen tav de mogelijke relatie tussen ernstige lefu stoornissen en ESMYA

Vragen?



**VU University Medical Center
Uterine Repair Center
Amsterdam**