ULTIMA HORA EN EL MANEJO NO QUIRURGICO DE LOS MIOMAS. RESPUESTA A LAS PREGUNTAS MÁS FRECUENTES

Santiago Palacios

Palacios Institute of Women's Health

Antonio Acuña, 9

28009 Madrid. Spain.

Tel: 34 91 578 05 17

Fax: 34 91 431 99 51

e-mail: ipalacios@institutopalacios.com

PREGUNTAS

MIOMAS.

-¿Qué son los miomas?

-¿Qué consecuencias tienen los miomas?

-¿Qué tratamiento tenemos hasta ahora?

-¿Qué efectos secundarios?

ESMYA

-¿Qué es esmya?

-¿Qué ha demostrado esmya?

-¿Qué efectos secundarios tiene?

PREGUNTAS MÁS FRECUENTES

-¿Qué ventajas tiene sobre lo que existe hasta ahora?

-¿Cómo se tiene que administrar y por cuanto tiempo?

-¿Si al final se opera, crea alguna dificultad?

-¿Porqué no se da más tiempo?

MIOMAS ,FIBROMAS O LEIOMIOMAS

MIOMAS ,FIBROMAS O LEIOMIOMAS

Son tumores del musculo liso del utero, monoclonales y hormonodependientes

Son los tumores más comunes de la mujer en la premenopausia

Una de cada dos mujeres en la premenopausia los tiene

PREGUNTAS

MIOMAS.

-¿Qué son los miomas?

-¿Qué consecuencias tienen los miomas?

-¿Qué tratamiento tenemos hasta ahora?

-¿Qué efectos secundarios?

ESMYA

-¿Qué es esmya?

-¿Qué ha demostrado esmya?

-¿Qué efectos secundarios tiene?

PREGUNTAS MÁS FRECUENTES

-¿Qué ventajas tiene sobre lo que existe hasta ahora?

-¿Cómo se tiene que administrar y por cuanto tiempo?

-¿Si al final se opera , crea alguna dificultad?

-¿Porqué no se da más tiempo?

MIOMAS ,FIBROMAS O LEIOMIOMAS

Cuando son sintomáticos, causan:

- Anemia, debido al sangrado excesivo,
- Dolor pélvico,
- Presión pélvica,
- Dolor menstrual,
- Aumento de la frecuencia urinaria
- En ocasiones infertilidad.

-Los miomas uterinos son también causa frecuente de un importante deterioro de la calidad de vida

PREGUNTAS

MIOMAS.

-¿Qué son los miomas?

-¿Qué consecuencias tienen los miomas?

-¿Qué tratamiento tenemos hasta ahora?

-¿Qué efectos secundarios?

ESMYA

-¿Qué es esmya?

-¿Qué ha demostrado esmya?

-¿Qué efectos secundarios tiene?

PREGUNTAS MÁS FRECUENTES

-¿Qué ventajas tiene sobre lo que existe hasta ahora?

-¿Cómo se tiene que administrar y por cuanto tiempo?

-¿Si al final se opera, crea alguna dificultad?

-¿Porqué no se da más tiempo?

TRATAMIENTOS

QURURGICOS.

-Histerectomia

-Miomectomia

-Embolización de la arteria uterina

-Ultrasonidos

MEDICOS

-Acido mefenamico/Tranexamico

-CO combinados

-DIU- LNG

-Ablación endometrial

-Progestinas

-Analogos de la GnRH

-Danazol

TRATAMIENTOS. EL PATRON ORO

ANALOGOS DE LA GnRH

-Usados 3-4 meses antes de la cirugia

-Han demostrado mejoria de la hemoglobina y reducción del volumen del mioma

-Su uso limitado a 6 meses por la castración hormonal que producen

- Sofocos
- Perdida de masa osea
- Alteraciones en la libido
- Disminución en la calidad de vida

-Desde 1995 no tenemos nada nuevo ,que mejore este perfil

PREGUNTAS

MIOMAS.

-¿Qué son los miomas?

-¿Qué consecuencias tienen los miomas?

-¿Qué tratamiento tenemos hasta ahora?

-¿Qué efectos secundarios?

ESMYA

-¿Qué es esmya?

-¿Qué ha demostrado esmya?

-¿Qué efectos secundarios tiene?

PREGUNTAS MÁS FRECUENTES

-¿Qué ventajas tiene sobre lo que existe hasta ahora?

-¿Cómo se tiene que administrar y por cuanto tiempo?

-¿Si al final se opera , crea alguna dificultad?

-¿Porqué no se da más tiempo?

ACETATO DE ULIPRISTAL

ES UN NUEVO M.S.R.P (SPRM)

ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO PREOPERATORIO DE LOS SINTOMAS MODERADOS O SEVEROS DE LOS MIOMAS UTERINOS

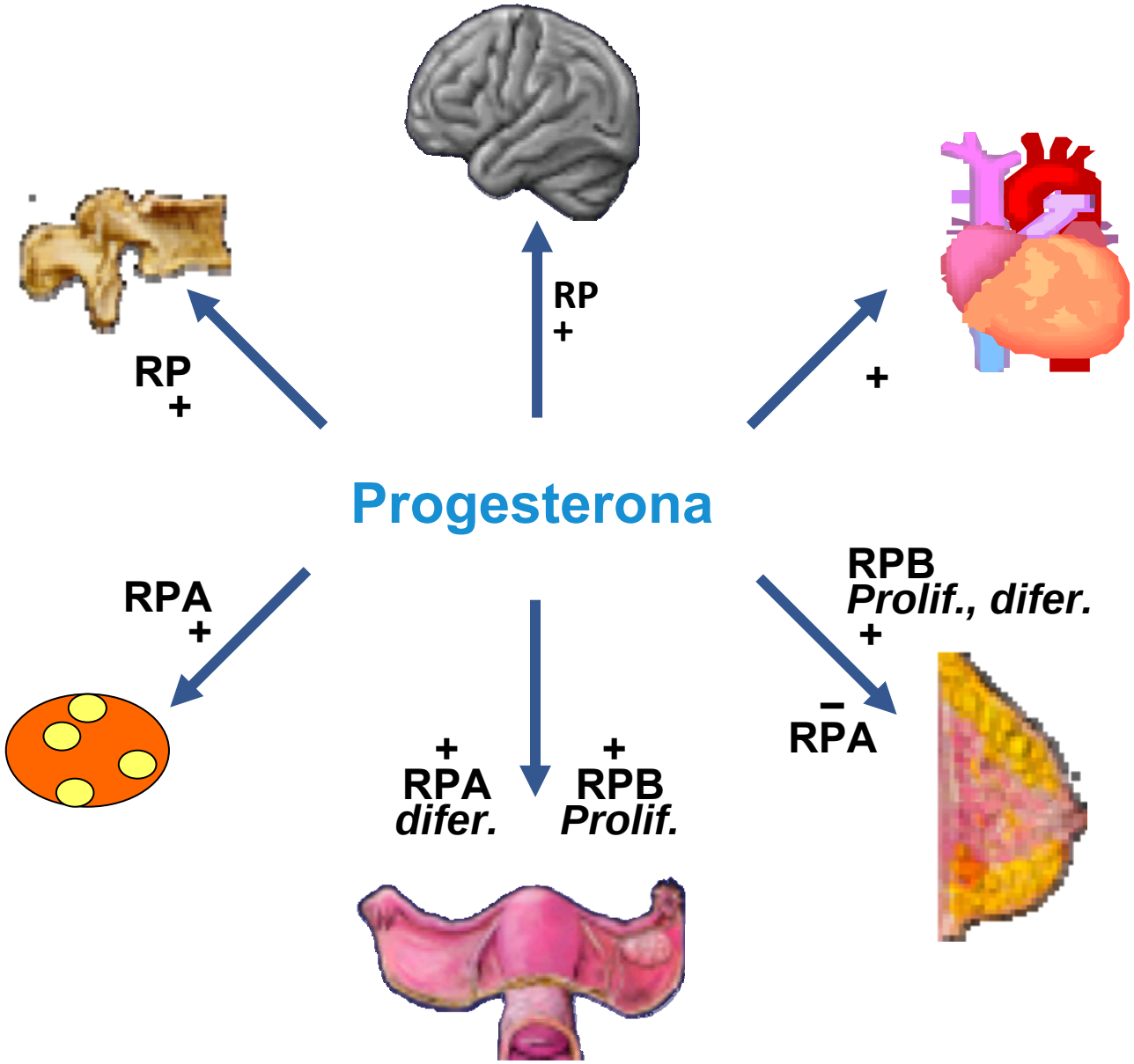
LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ESTÁ LIMITADO A DOS CICLOS DE 3 MESES

EXISTEN TRES ENSAYOS CLÍNICOS A LARGO PLAZO

CONSISTE EN UNA TABLETA DE 5MG/DIA POR VIA ORAL

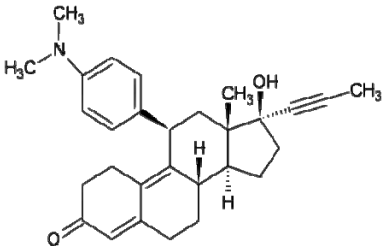
INICIAR EL TRATAMIENTO EN LA PRIMERA SEMANA DEL CICLO

REDUCE RAPIDAMENTE EL SANGRADO
REDUCE EL TAMAÑO DE LOS MIOMAS
MAJORA LA ANEMIA DE LOS PACIENTES
NO PRESENTA LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANALOGOS

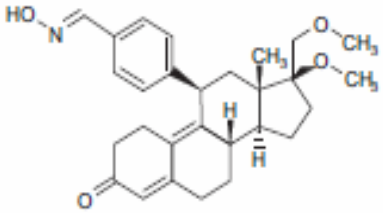

RP
+
RP
+
+
Progesterona
RPA
+
RPB
Prolif., difer.
+
–
RPA
+
RPA
difer.
+
RPB
Prolif.

MSRP

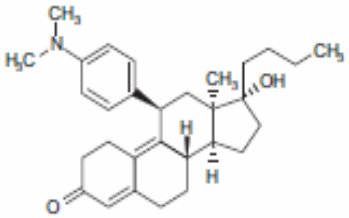
Estructuras químicas



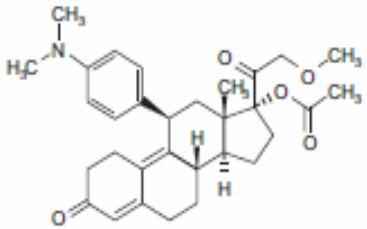
Mifepristone (RU-486)



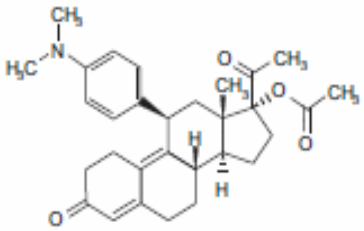
Asoprisnil (J-867)



Onapristone (ZK98299)



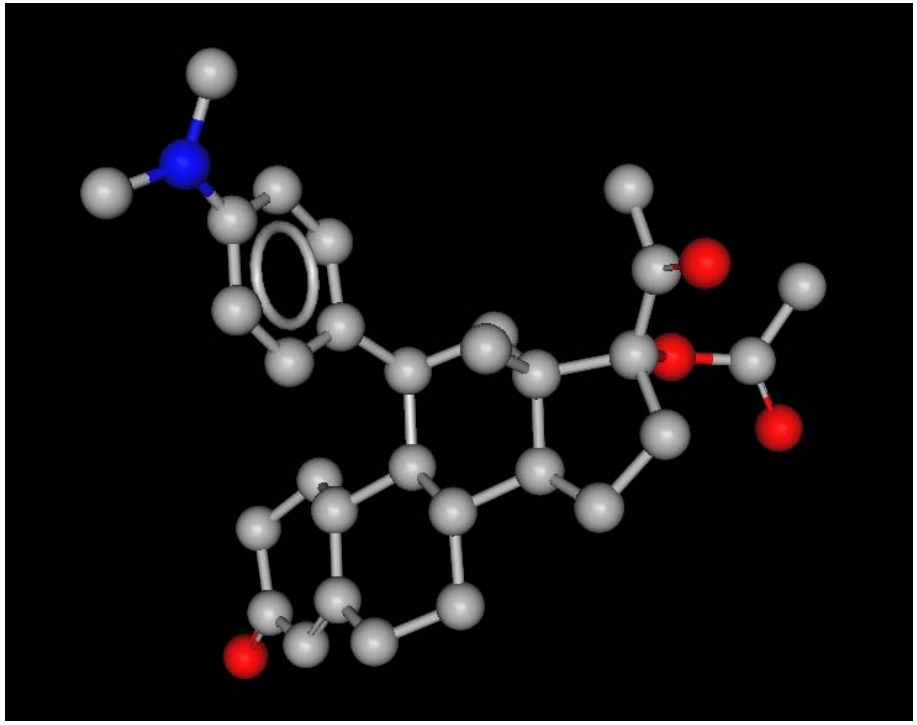
Telapristone acetate
(CDB-4124)



Ulipristal acetate
(CDB-2914; VA2914)

ESMYA® : BREAKTHROUGH ORAL MEDICAL THERAPY FOR SYMPTOMATIC UTERINE FIBROIDS, BELONGING TO A NEW CLASS “SPRMS”

Chemical Structure: Synthetic Steroid . Ulipristal acetate is a 19-norprogesterone-derived compound to which a triphenylethylene radical is added

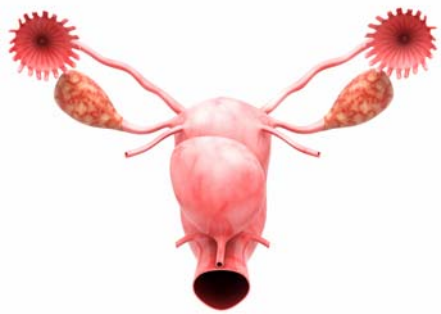


EFECTO DE LOS SPRM SOBRE LA HIPÓFISIS

Hipotálamo

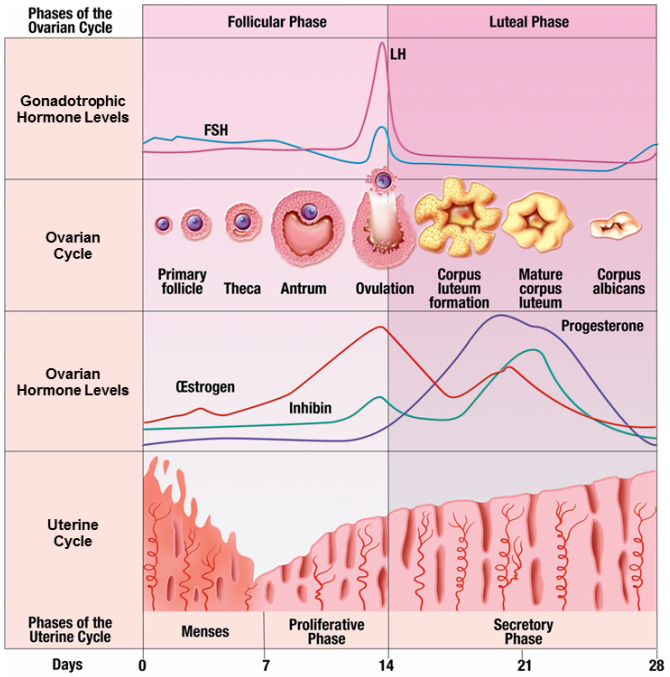
Hipófisis

Tejido endometrial y uterino



SPRM:

- Bloquea selectivamente la actividad de la progesterona
- Reduce la secreción de LH y FSH manteniendo unos niveles medios de estrógenos foliculares



SPRM: Modulador selectivo del receptor de la progesterona

QUE HACE EL ESMYA

No tienen los efectos adversos metabólicos

Tienen un efecto profundo y rápido sobre la proliferación endometrial

previenen el pico de LH y la ovulación

Inducen amenorrea

No afectarn la respuesta estrogenicca en otros tejidos dependientes de los estrogenos

Apoptosis de celulas miometriales

PREGUNTAS

MIOMAS.

-¿Qué son los miomas?

-¿Qué consecuencias tienen los miomas?

-¿Qué tratamiento tenemos hasta ahora?

-¿Qué efectos secundarios?

ESMYA

-¿Qué es esmya?

-¿Qué ha demostrado esmya?

-¿Qué efectos secundarios tiene?

PREGUNTAS MÁS FRECUENTES

-¿Qué ventajas tiene sobre lo que existe hasta ahora?

-¿Cómo se tiene que administrar y por cuanto tiempo?

-¿Si al final se opera , crea alguna dificultad?

-¿Porqué no se da más tiempo?

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. Tatarchuk, 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*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

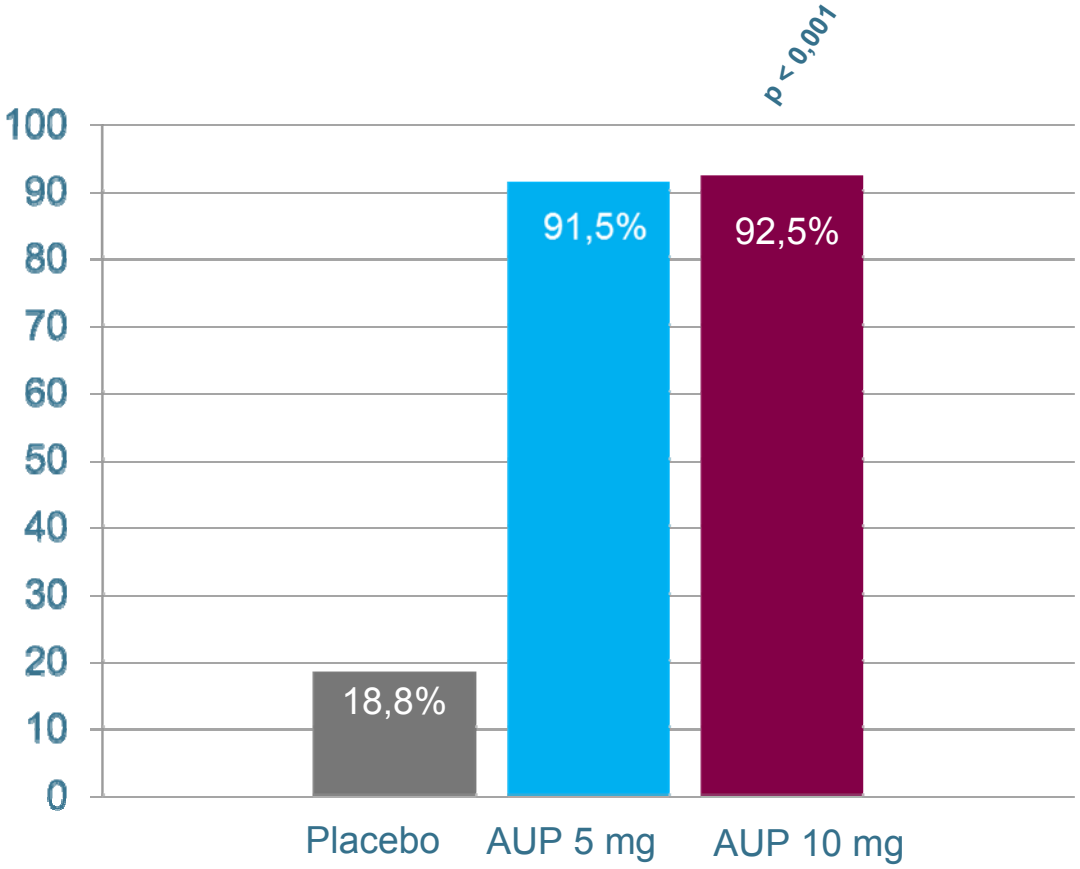
ORIGINAL ARTICLE

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.,
Boguslav 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*

Feb 2, 2012

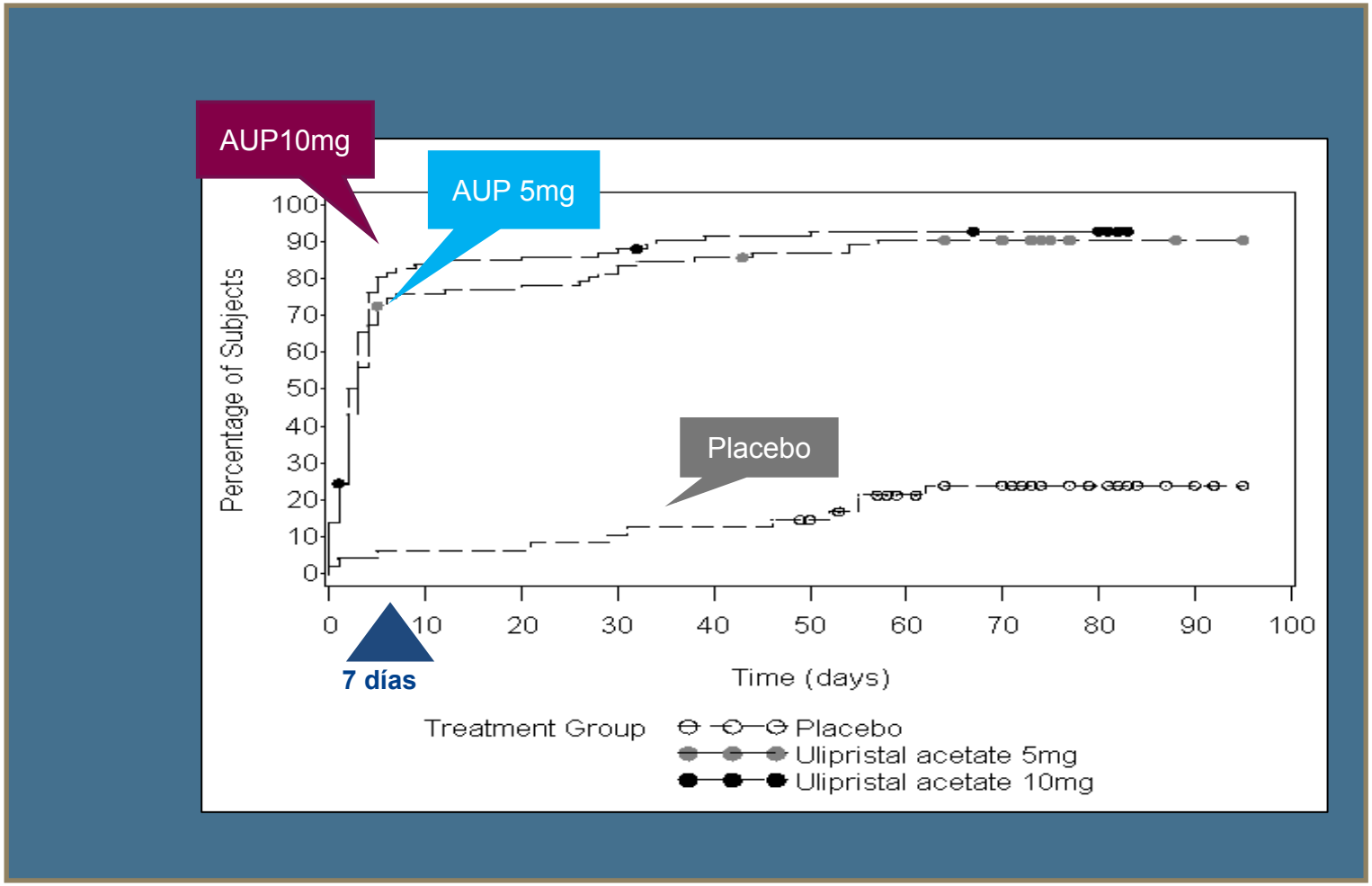
PEARL I. CONTROL DEL SANGRADO EN EL 91,5% DE LAS PACIENTES CON 5 MG DE AUP (VARIABLE PRIMARIA)



Pacientes con un PBAC<75 En el FDT (semana 13) (Población IDT)

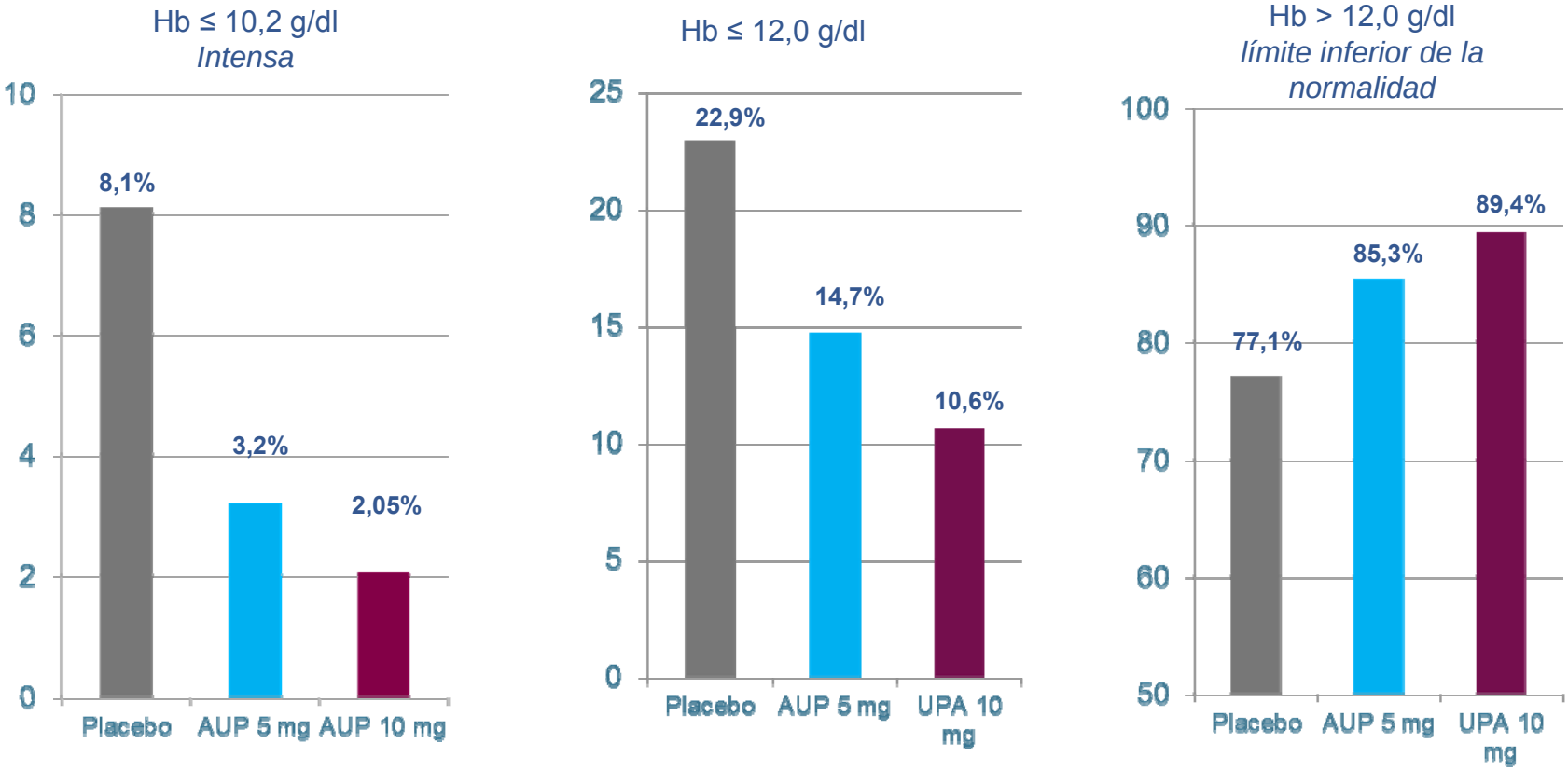
*p<0,001 vs. placebo

PEARL I. TIEMPO HASTA EL CONTROL DEL SANGRADO (PBAC<75) - AUP CONTROLÓ EL SANGRADO EN 7 DÍAS



PEARL I. AUP ES EFECTIVO PARA CORREGIR LA ANEMIA CAUSADA POR LOS MIOMAS

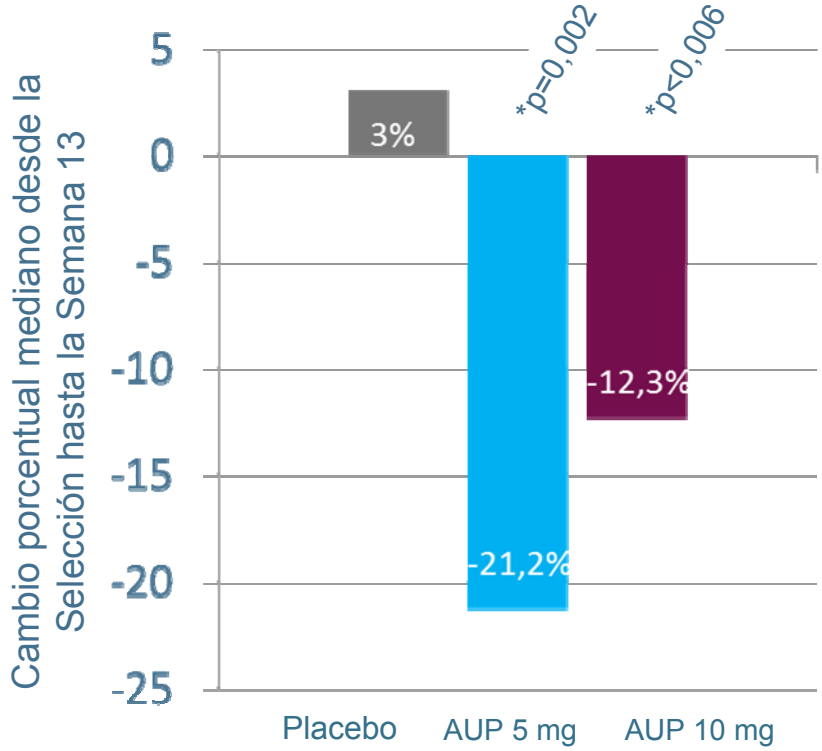
Proporción de pacientes con corrección de la anemia en la Semana 13 (en situación basal todas las pacientes presentaban una Hb ≤10,2 g/dl)



- Las cifras de pacientes con anemia intensa persistente fue inferior en los grupos de AUP
- Las cifras de pacientes con corrección de la anemia fueron más elevadas en los grupos de AUP

PEARL I. EFECTO SOBRE EL VOLUMEN DEL MIOMA (DETERMINADO MEDIANTE UNA INTERPRETACIÓN ENMASCARADA Y CENTRALIZADA DE LA RM

Diferencia en la reducción mediana del volumen total del mioma vs. placebo		
Semana 13	**Mediana**	**Reducción(%)**
Placebo	3,0%	
AUP 5 mg	-21,22%	**Δ-22,61%**
AUP 10 mg	-12,31%	**Δ-18,19%**



- Los resultados incluyen la reducción de volumen de todos los miomas visualizados en la RM

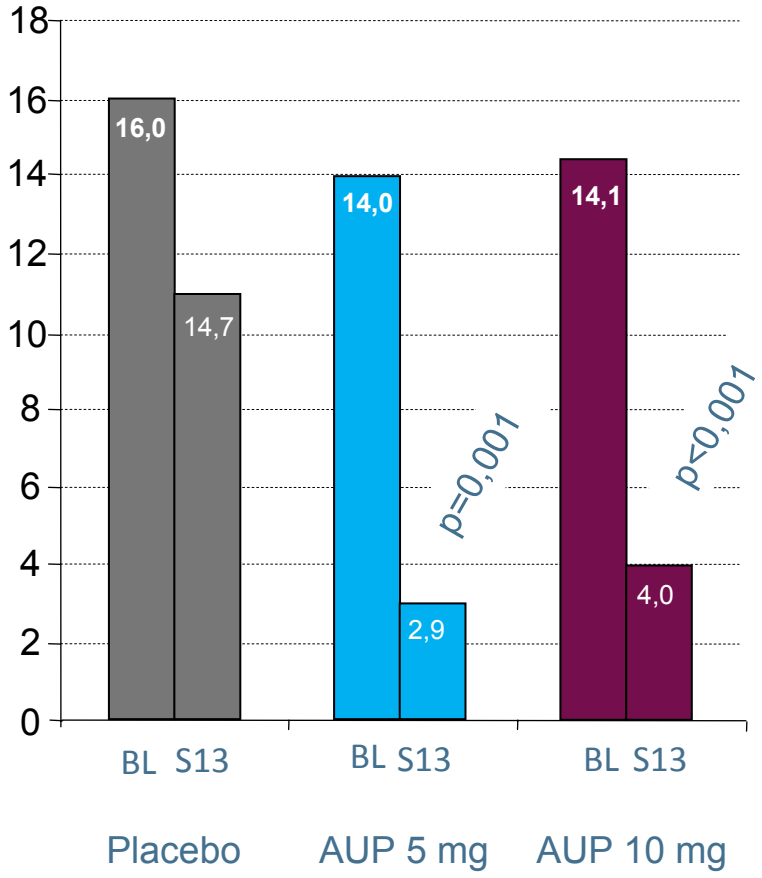
PEARL I. CALIDAD DE VIDA (MALESTAR CAUSADO POR LOS MIOMAS UTERINOS)

El AUP mejoró significativamente el malestar causado por los miomas uterinos

Malestar debido a los miomas uterinos (mediana)

- 7 preguntas (0 - 4)*
  - Sangrado
  - Presión abdominal
  - Frecuencia urinaria
  - Actividad diaria
  - Fatiga
  - Humor
  - Actividad sexual

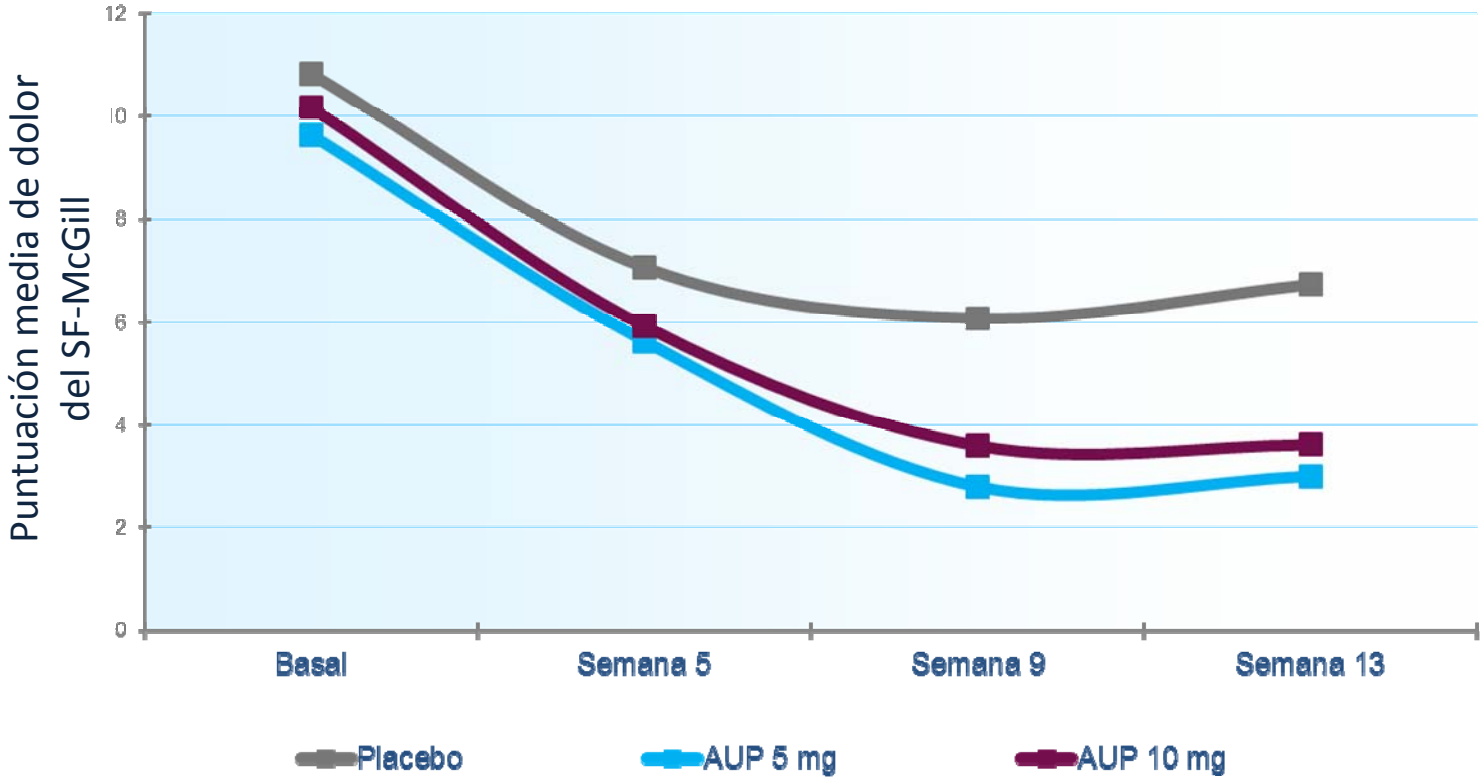
*Como más bajo mejor



BL: Basal

S13: Semana 13

PEARL I. EFECTO SOBRE EL DOLOR (CUESTIONARIO DE DOLOR ABREVIADO SF-MCGILL*).



- El AUP causó una reducción clínicamente significativa del dolor
- Dicha reducción (7 puntos) es comparable a la reducción del dolor postoperatorio obtenida con analgésicos narcóticos o no narcóticos

*Melzack R. The short-form McGill pain questionnaire. Pain. 1987; 30(2): 191-197

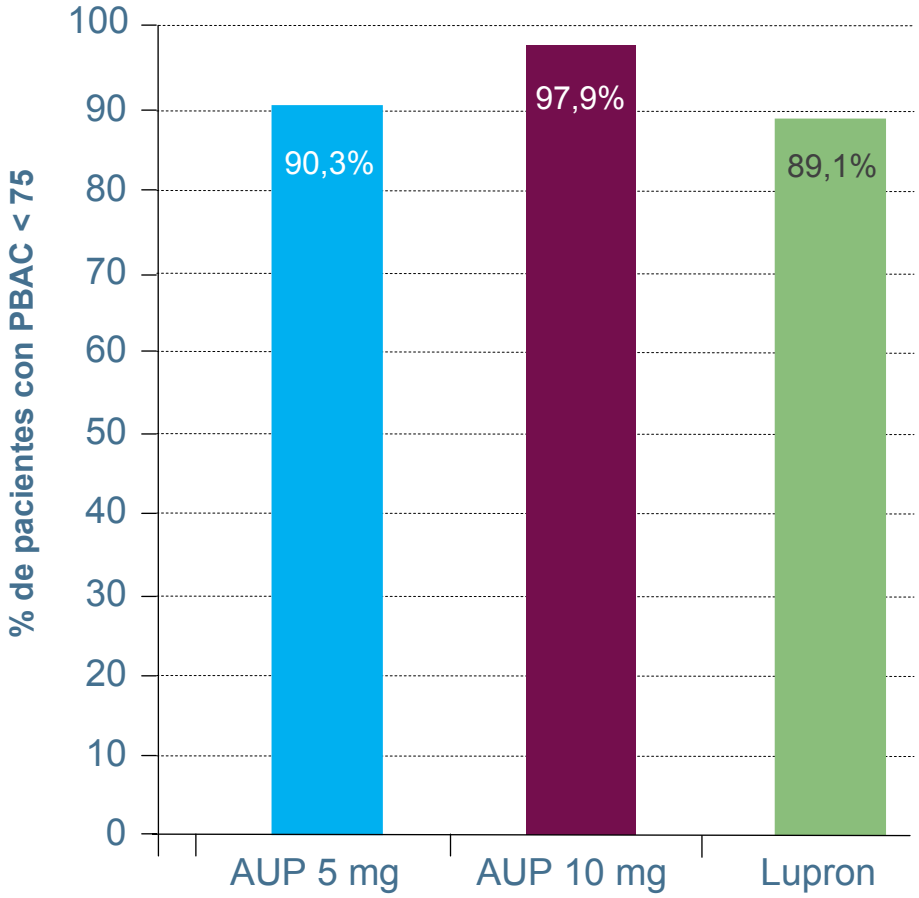
PEARL II

PGL 4001'S (UPA'S) EFFICACY ASSESSMENT IN REDUCTION OF SYMPTOMS DUE TO UTERINE LEIOMYOMATA

VALORACIÓN DE LA EFICACIA DE PGL 4001 (AUP) EN LA REDUCCIÓN DE LOS SÍNTOMAS DEL LEIOMIOMA UTERINO

EL AUP ES TAN EFECTIVO COMO UN AGONISTA GNRH PARA EL CONTROL DEL SANGRADO

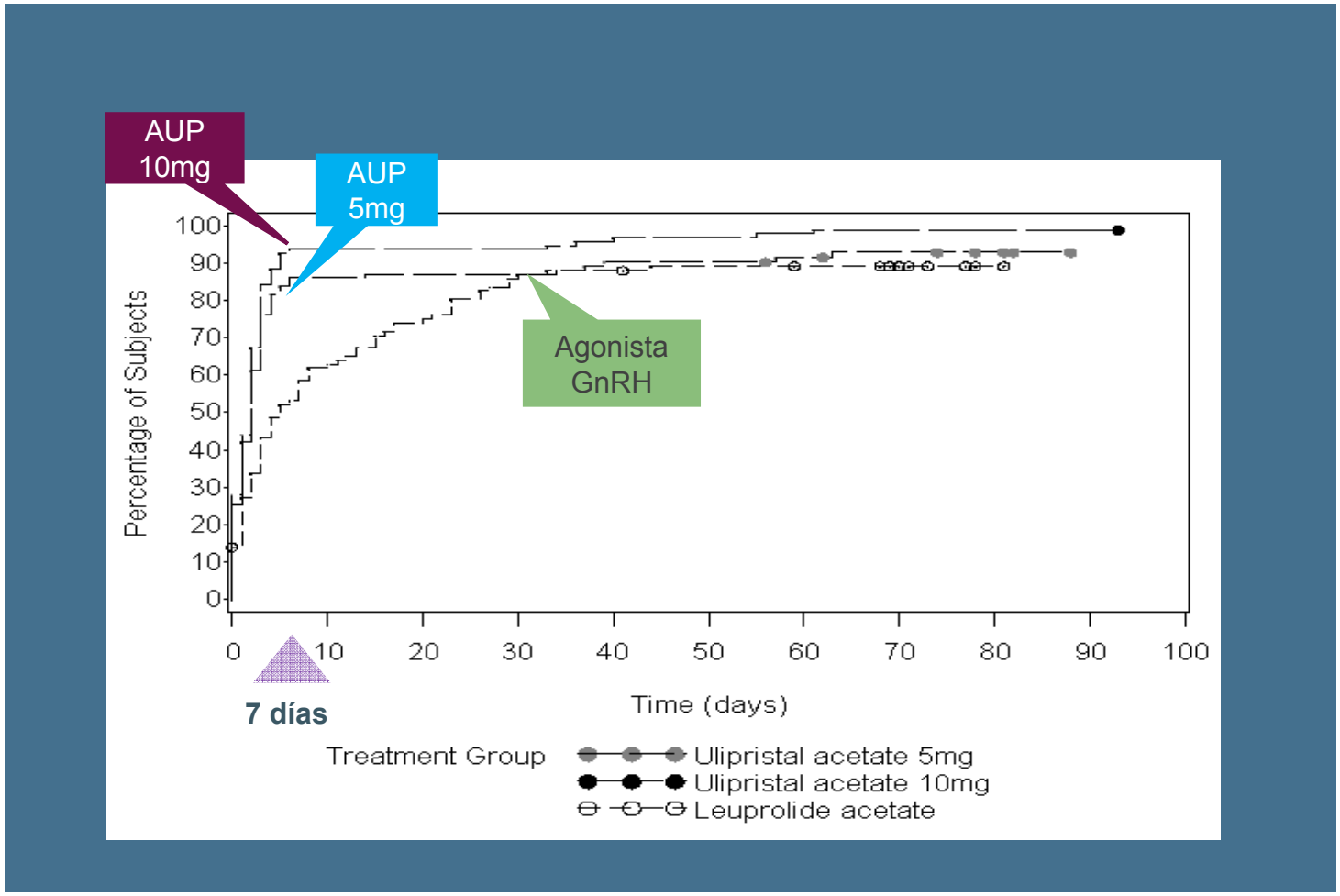
El sangrado se normalizó en >90% de las pacientes (PP)



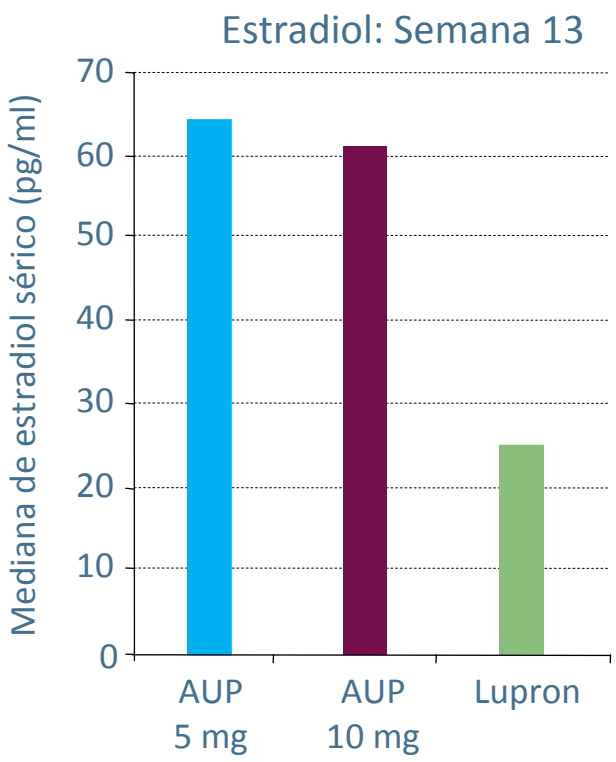
Variable primaria de eficacia (no inferioridad) Semana 13

PEARL II. TIEMPO HASTA ALCANZAR EL CONTROL DEL SANGRADO (PBAC<75)

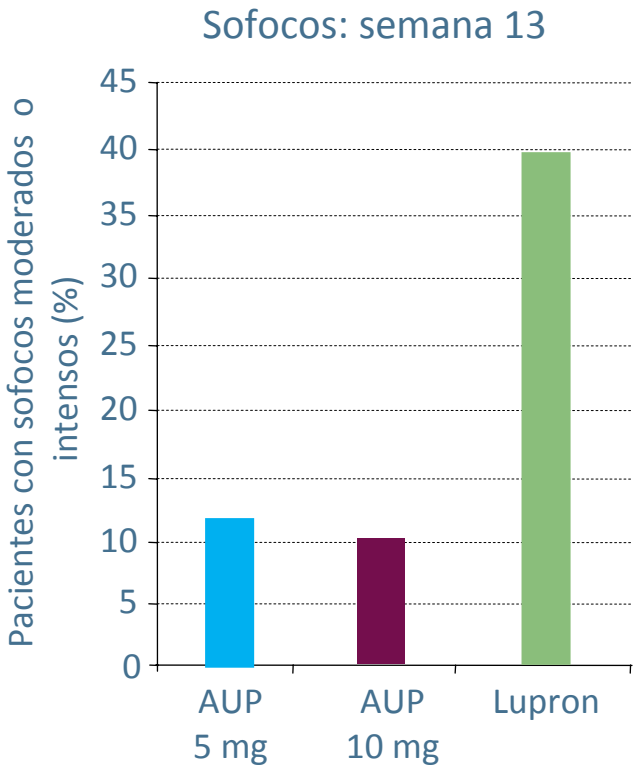
El sangrado se normalizó más rápidamente con AUP que con un GnRHa (7 días vs. 30 días)



PEARL II. EL AUP HA CONFIRMADO POSEER UN PERFIL DE SEGURIDAD SUPERIOR AL DE LOS AGONISTAS GNRH AL NO INDUCIR SÍNTOMAS DE MENOPAUSIA



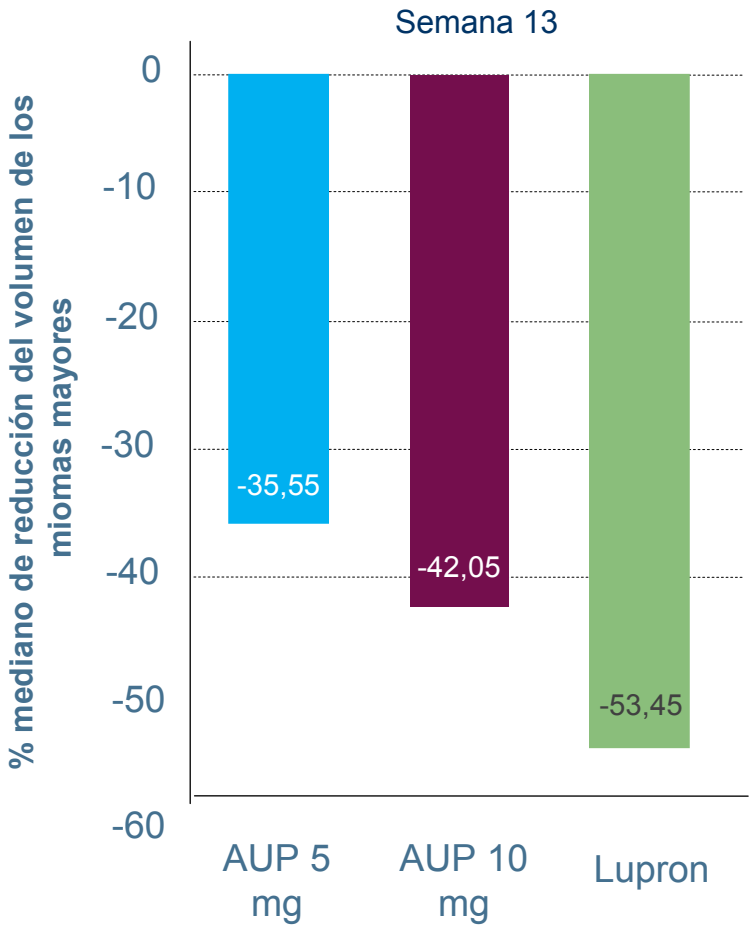
Variables de seguridad coprimarias (superioridad)



- AUP indicó un perfil de seguridad superior al de los agonistas GnRH
- AUP no induce síntomas de menopausia

PEARL II. EFECTO SOBRE LA REDUCCIÓN DEL VOLUMEN DE LOS MIOMAS

Sin diferencias estadísticas entre los agonistas GnRH y AUP



Cambio desde Basal hasta la Semana 13 (%) Población PP

PREGUNTAS

MIOMAS.

-¿Qué son los miomas?

-¿Qué consecuencias tienen los miomas?

-¿Qué tratamiento tenemos hasta ahora?

-¿Qué efectos secundarios?

ESMYA

-¿Qué es esmya?

-¿Qué ha demostrado esmya?

-¿Qué efectos secundarios tiene?

PREGUNTAS MÁS FRECUENTES

-¿Qué ventajas tiene sobre lo que existe hasta ahora?

-¿Cómo se tiene que administrar y por cuanto tiempo?

-¿Si al final se opera , crea alguna dificultad?

-¿Porqué no se da más tiempo?

PEARL I. SEGURIDAD – AA RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

AA que ocurrieron en ≥3,0% en cualquiera de los grupos de estudio durante el tratamiento

Acontecimiento adverso	Placebo (N=48)	AUP 5mg (N=95)	AUP 10mg (N=94)
Pacientes con ≥1 AA	8,3%	16,8%	19,4%
Dolor /sensibilidad mamaria	0,0%	2,1%	5,1%
Menorragia / metrorragia	4,2%	0,0%	0,0%
Cefalea	0,0%	1,1%	3,1%
Hipercolesterolemia	2,1%	3,2%	2,0%
Sofocos	0,0%	1,1%	1,0%

PEARL II. SEGURIDAD – AA RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

AA que ocurrieron en ≥ 3,0% en cualquiera de los grupos de estudio durante el tratamiento

Acontecimiento adverso	AUP (5mg) N=97	AUP (10mg) N=103	Lupron 3,75mg N=101
Pacientes con ≥1 AA	55,7%	50,5%	70,3%
Sofocos moderados o intensos*	11,3%	9,7%	41,6%
Cefalea	15,5%	5,8%	7,9%
Náuseas	3,1%	3,9%	4,0%
Dolor abdominal	0,0%	2,9%	4,0%
Acné	0,0%	4,9%	3,0%
Hiperhidrosis	0,0%	0,0%	3,0%
Fatiga	4,1%	3,9%	3,0%
Insomnio	2,1%	1,9%	5,0%
Vértigo	4,1%	2,9%	1,0%
Hipercolesterolemia	3,1%	0,0%	1,0%
Dolor/ sensibilidad mamaria	3,1%	1,0%	2,0%

* $p < 0,001$ AUP 5 mg vs. Lupron ; $p < 0,001$ AUP 10 mg vs. Lupron

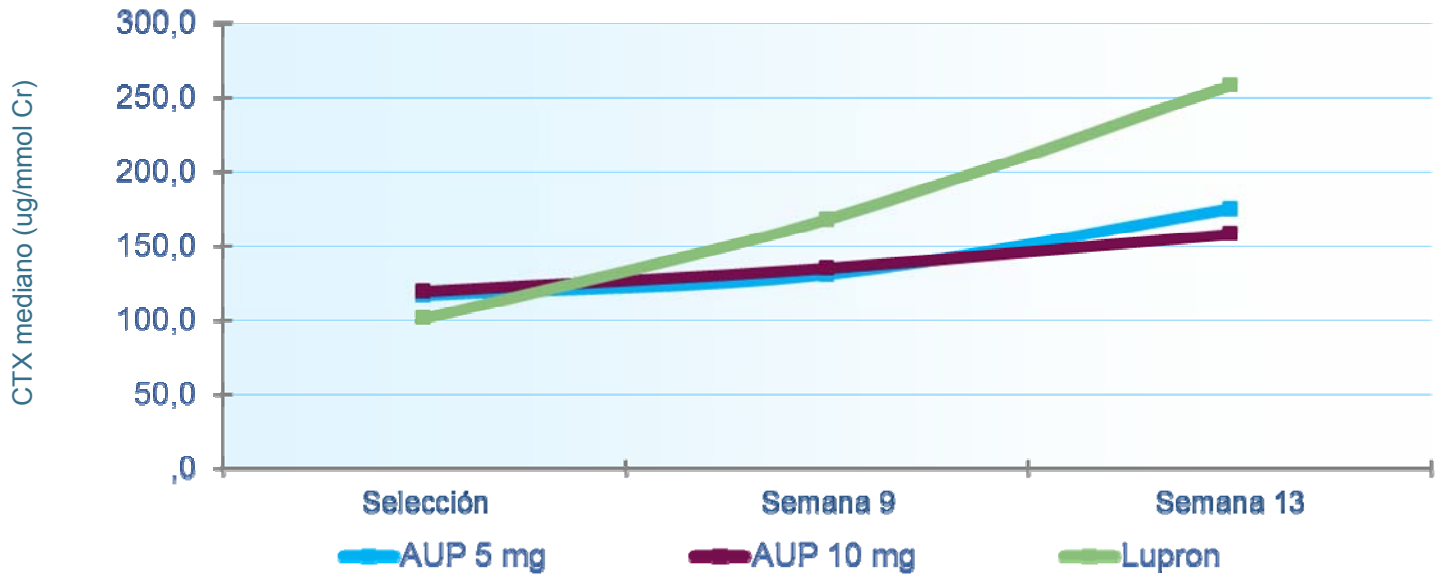
PEARL II. EFECTO DE AUP SOBRE EL HUESO

Marcadores séricos

- P1NP (epítopo del propéptido N terminal de tipo 1)
  - Refleja la actividad formadora de hueso
  - Los niveles elevados indican una mayor formación ósea
- BSAP (fosfatasa alcalina específica del hueso)
  - Los niveles elevados indican una mayor tasa de recambio y modelado óseo

Marcadores urinarios

- DpD (desoxipiridinolina)
- Se libera a la circulación durante la resorción ósea
- CTX (Telopéptido C terminal del colágeno de tipo I)
- Los niveles elevados pueden indicar una buena resorción ósea



CTX = Telopéptido C terminal del colágeno de tipo I, unos niveles elevados pueden indicar resorción ósea

PEARL I Y II. GROSOR ENDOMETRIAL (VALOR MEDIO)

De la ficha técnica

- El grosor del endometrio puede aumentar. La persistencia del engrosamiento endometrial en los 3 meses siguientes a la suspensión del tratamiento y la reanudación de la menstruación puede requerir su estudio, según la práctica clínica habitual, para excluir una patología subyacente

- En pacientes tratadas con acetato de ulipristal pueden observarse cambios en la histología endometrial. Estos cambios son reversibles tras la suspensión del tratamiento.

- Estos cambios histológicos se denominan “Cambios endometriales asociados al modulador del receptor de la progesterona” (CEAP) y no deben confundirse con la hiperplasia endometrial

PREGUNTAS

MIOMAS.

-¿Qué son los miomas?

-¿Qué consecuencias tienen los miomas?

-¿Qué tratamiento tenemos hasta ahora?

-¿Qué efectos secundarios?

ESMYA

-¿Qué es esmya?

-¿Qué ha demostrado esmya?

-¿Qué efectos secundarios tiene?

PREGUNTAS MÁS FRECUENTES

-¿Qué ventajas tiene sobre lo que existe hasta ahora?

-¿Cómo se tiene que administrar y por cuanto tiempo?

-¿Si al final se opera , crea alguna dificultad?

-¿Porqué no se da más tiempo?

VENTAJAS SOBRE LO QUE EXISTE

-Fué superior a placebo

-No inferior a análogos de la GnRH

-Induce amenorrea más rapidamente que los analogos de la GnRH

Producen una reducción más prolongada del volumen del mioma

-No producen síntomas de hipoestronismo

-Seguros en demás parametros

-El futuro……..

PREGUNTAS

MIOMAS.

-¿Qué son los miomas?

-¿Qué consecuencias tienen los miomas?

-¿Qué tratamiento tenemos hasta ahora?

-¿Qué efectos secundarios?

ESMYA

-¿Qué es esmya?

-¿Qué ha demostrado esmya?

-¿Qué efectos secundarios tiene?

PREGUNTAS MÁS FRECUENTES

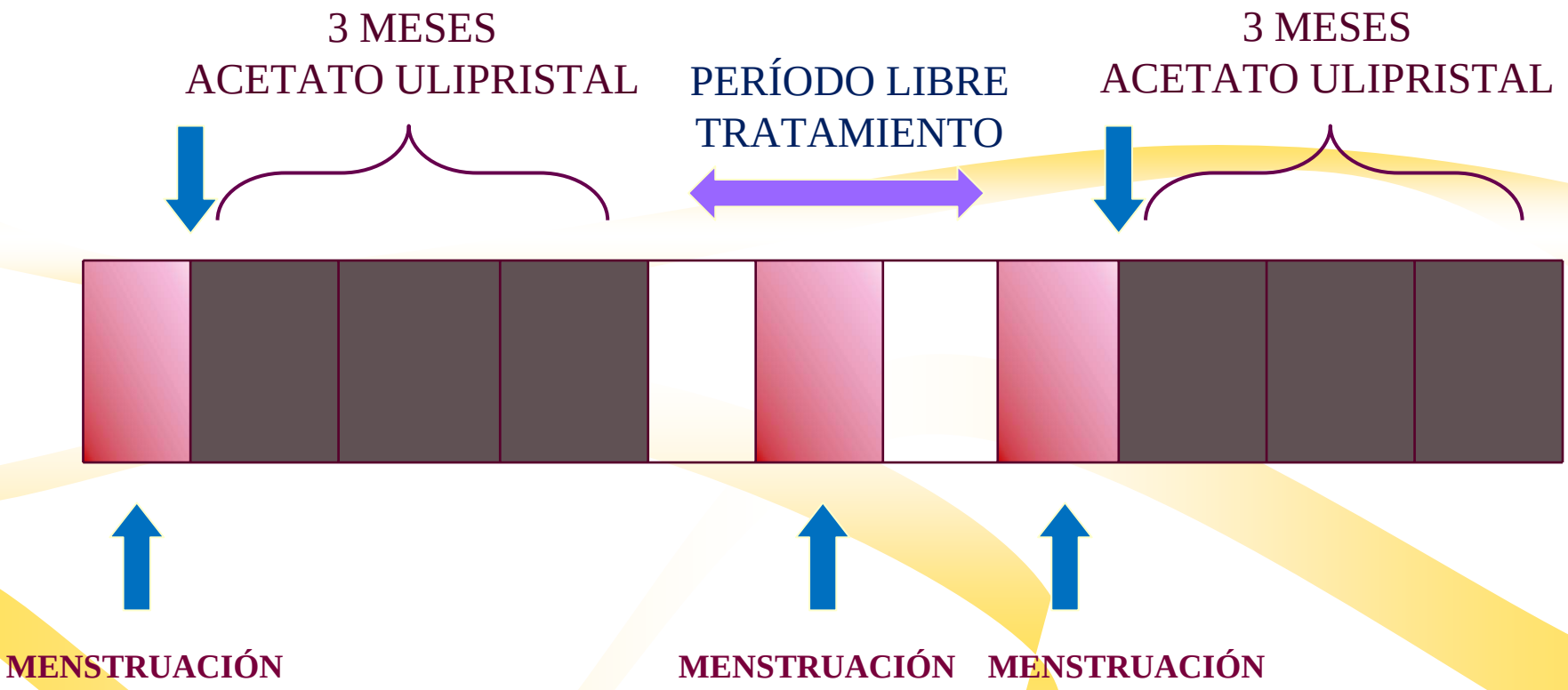
-¿Qué ventajas tiene sobre lo que existe hasta ahora?

-¿Cómo se tiene que administrar y por cuanto tiempo?

-¿Si al final se opera , crea alguna dificultad?

-¿Porqué no se da más tiempo?

ADMINISTRACIÓN Y TIEMPO



PREGUNTAS

MIOMAS.

-¿Qué son los miomas?

-¿Qué consecuencias tienen los miomas?

-¿Qué tratamiento teniamos hasta ahora?

-¿Qué efectos secundarios?

ESMYA

-¿Qué es esmya?

-¿Qué ha demostrado esmya?

-¿Qué efectos secundarios tiene?

PREGUNTAS MÁS FRECUENTES

-¿Qué ventajas tiene sobre lo que existe hasta ahora?

-¿Cómo se tiene que administrar y por cuanto tiempo?

-¿Si al final se opéra, crea alguna dificultad?

-¿Porqué no se da más tiempo?

The effect of medical therapy on myoma size (MRI scan)

Before therapy | After therapy

PREGUNTAS

MIOMAS.

-¿Qué son los miomas?

-¿Qué consecuencias tienen los miomas?

-¿Qué tratamiento tenemos hasta ahora?

-¿Qué efectos secundarios?

ESMYA

-¿Qué es esmya?

-¿Qué ha demostrado esmya?

-¿Qué efectos secundarios tiene?

PREGUNTAS MÁS FRECUENTES

-¿Qué ventajas tiene sobre lo que existe hasta ahora?

-¿Cómo se tiene que administrar y por cuanto tiempo?

-¿Si al final se opera , crea alguna dificultad?

-¿Porqué no se da más tiempo?

PEARL III & Extension

PEARL III Y P III EXTENSION : USO INTERMITENTE DE AUP UPA 10 MG

Bélgica
España
Austria
Polonia

Pacientes con miomas uterinos sintomáticos
AUP 10mg: 4 ciclos secuenciales de 12 semanas
CADA CICLO SEGUIDO DE 10 días de NETA vs placebo (doble-ciego)

AUP 10 mg | AUP 10 mg | AUP 10 mg | AUP 10 mg

PEARL III → **PEARL III Extension**

UPA 10 mg (abierto)
Gestágeno o placebo (doble-ciego)
Biopsias (requeridas; voluntarias)
Reglas

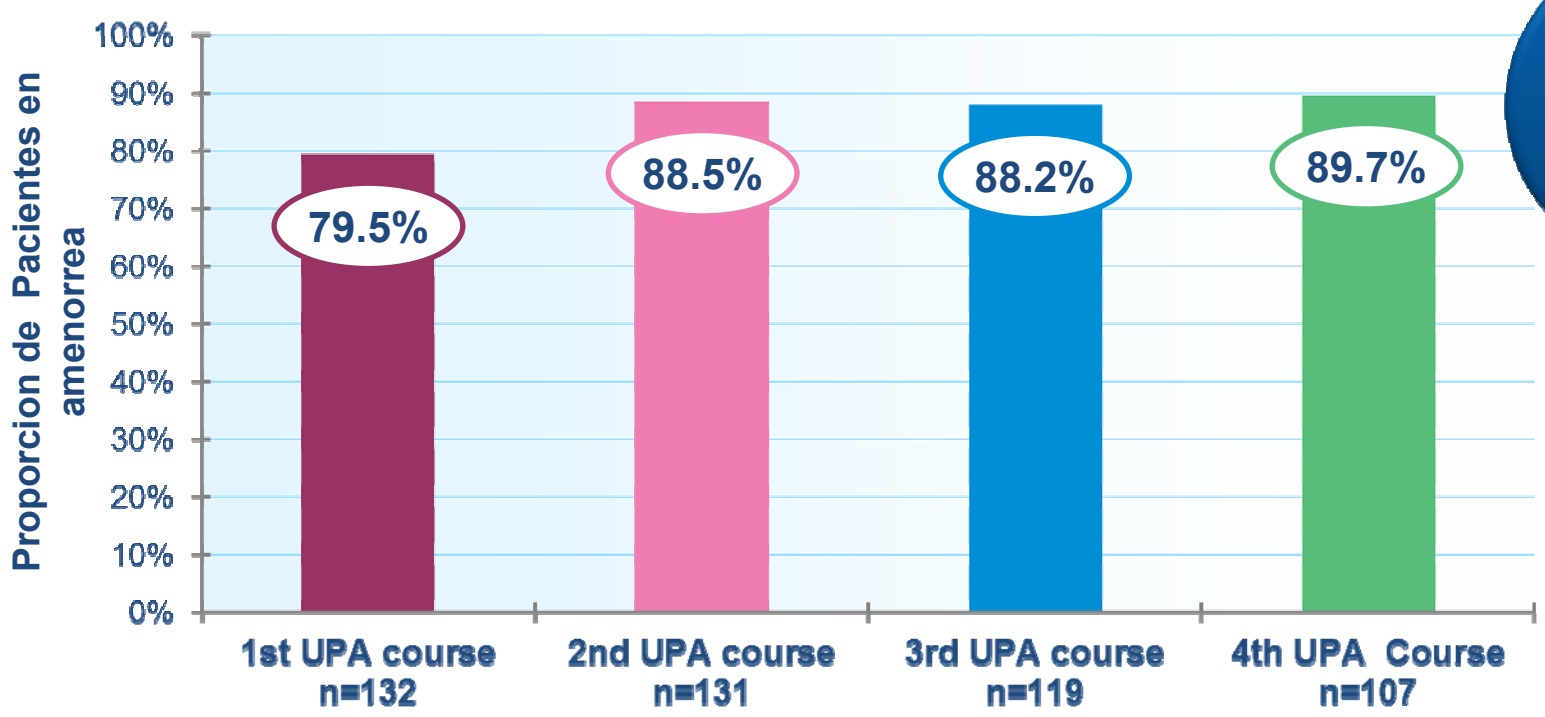
NETA, norethindrone acetate;
AUP ulipristal acetate

ulipristal acetate

PEARL III & Extension

CONTROL DE SANGRADO: AMENORREA

Proporción de pacientes en amenorrea al final de cada ciclo de AUP 10 mg



Objetivo principal de eficacia

* Se definió amenorrea a partir de 35 días sin sangrado

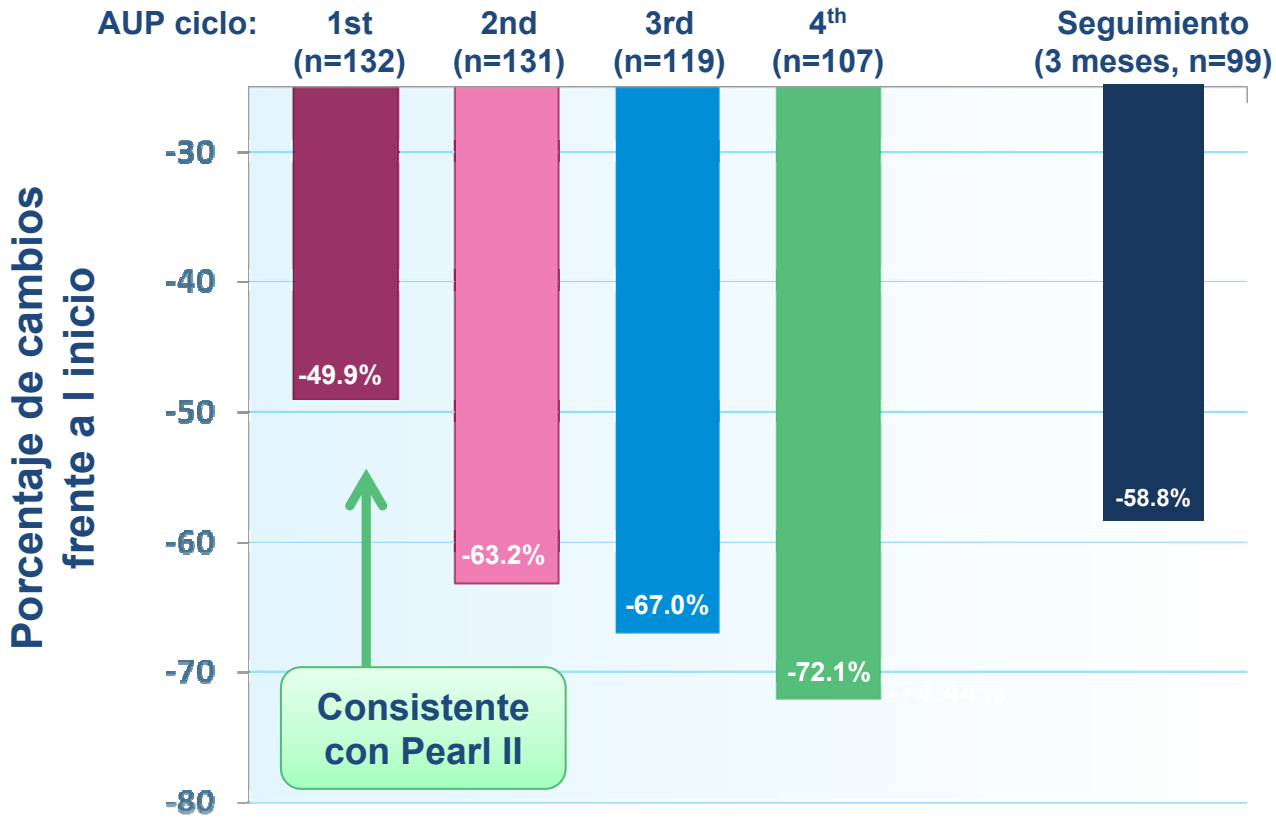
UPA, ulipristal acetate

ulipristal acetate

PEARL III & Extension

EFFICACIA EN LA **REDUCCION DE VOLUMEN DEL MIOMA**

Cambio medio desde el inicio en el volumen total de los miomas (3 mayores miomas combinados)



ITT población

NETA, norethindrone acetate; UPA, ulipristal acetate

ulipristal acetate

PEARL III & Extension

SEGURIDAD: EFECTOS ADVERSOS

AEs ocurrieron en ≥5.0% durante el tratamiento con AUP 10 mg*

Efectos adversos	1er ciclo (N=132)	2º ciclo (N=131)	3er ciclo (N=119)	4º ciclo (N=107)
Pacientes con ≥1 EA	**73 (55.3%)**	**27 (20.6%)**	**35 (29.4%)**	**37 (34.6%)**
Cefalea	19 (14.4%)	4 (3.1%)	6 (5.0%)	7 (6.5%)
Nasofaringitis	10 (7.6%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	6 (5.6%)
Sofocos	7 (5.3%)	1 (0.8%)	5 (4.2%)	1 (0.9%)
Dolor pélvico	4 (3.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Nauseas	4 (3.0%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)
Dolor abdominal	7 (5.3%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	2 (1.9%)
Dolor de espalda	2 (1.5%)	0 (0.0%)	4 (3.4%)	2 (1.9%)
Pérdida de cabello	5 (3.8%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)
Fatigua	4 (3.0%)	0.(0.0%)	3 (2.5%)	3 (2.8%)
Vértigo	6 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)

*% calculado sobre el nº de sujetos que recibian AUP en cada ciclo de tratamiento

PEARL III & Extension

CONCLUSIONES PEARL III

ITT population

- **Control de sangrado**
  - Amplia mayoría de pacientes(80%) entran en amenorrea ya en el primer ciclo
  - El control de sangrado es muy rápido al inicio de cada ciclo
- **Reducción de miomas**
  - 80% de las pacientes presentan una reducción significativa en la reducción del volumen de los miomas.
  - El volumen de los tres fibromas mayores se redujo un 72% después de 4 ciclos con AUP
- Los resultados de este estudio indican que **el uso repetido de más de un ciclo optimiza los beneficios potenciales del tratamiento con AUP.** (Nuevos estudios en marcha para confirmar este dato)