

La fibromatosi uterina ed il ruolo della terapia medica

Prof. Giuseppe Morgante

Dipartimento della Donna e dei Bambini
Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo



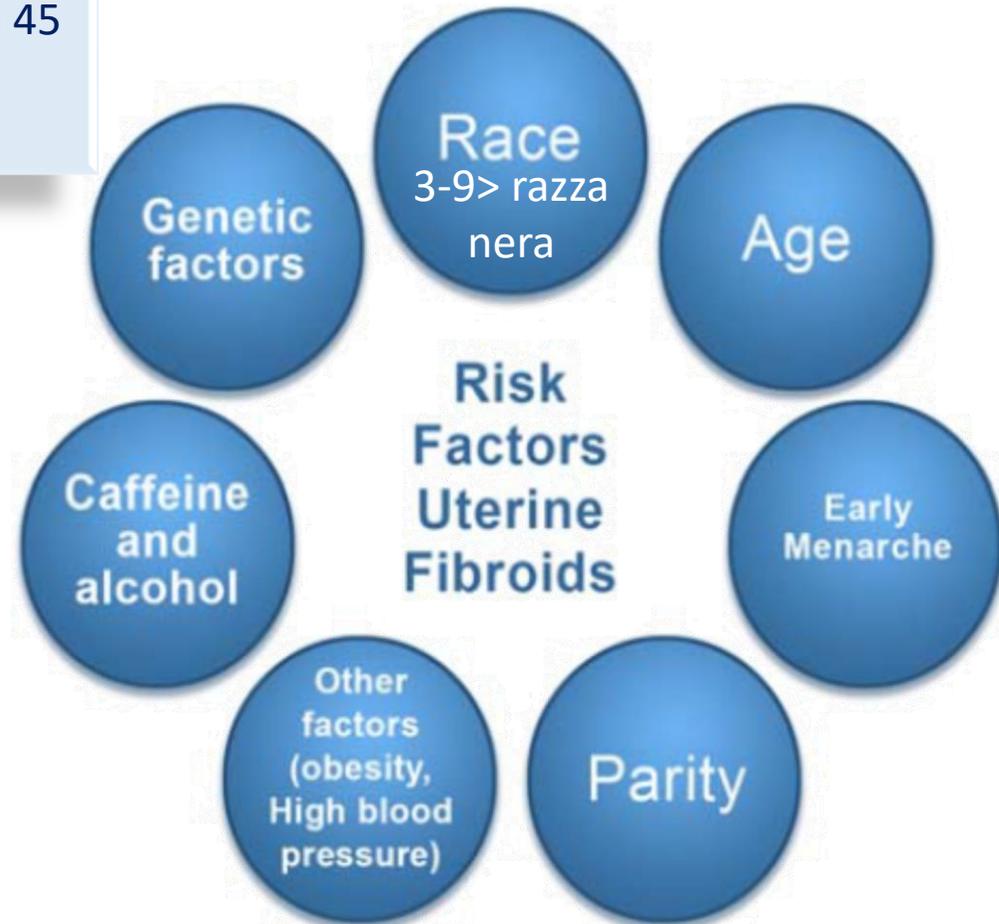
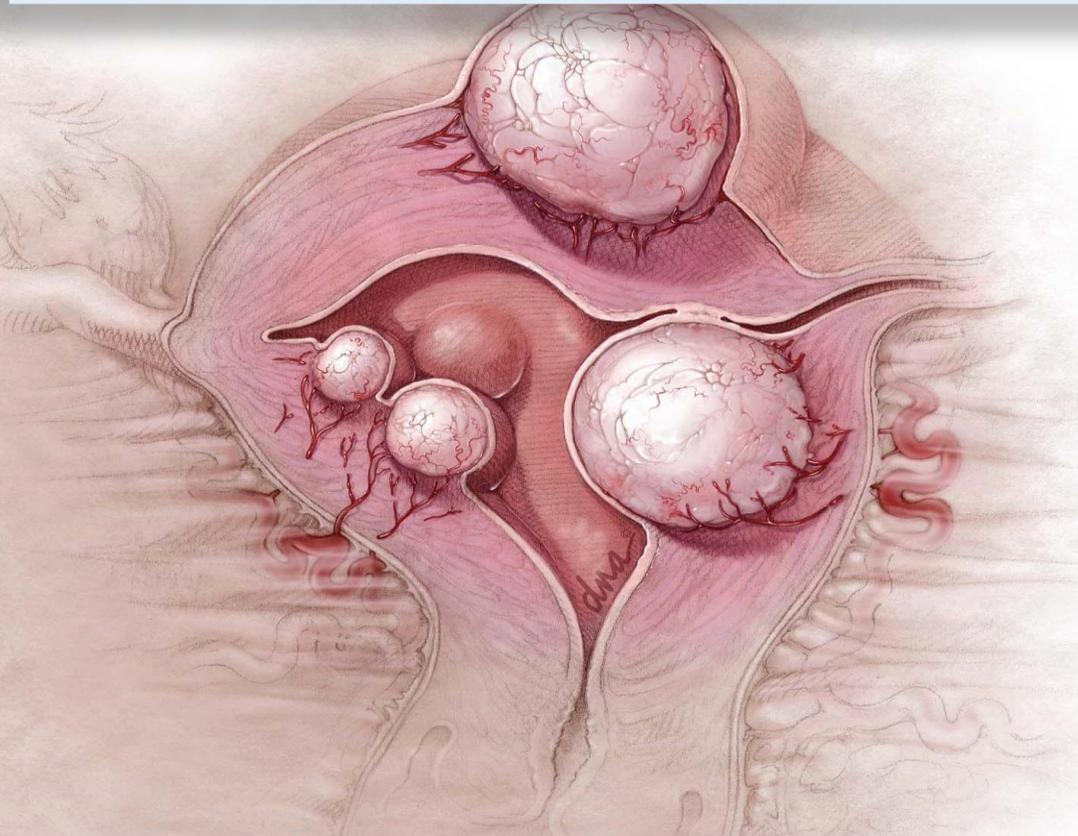
UNIVERSITÀ
DI SIENA
1240

Fibromi uterini

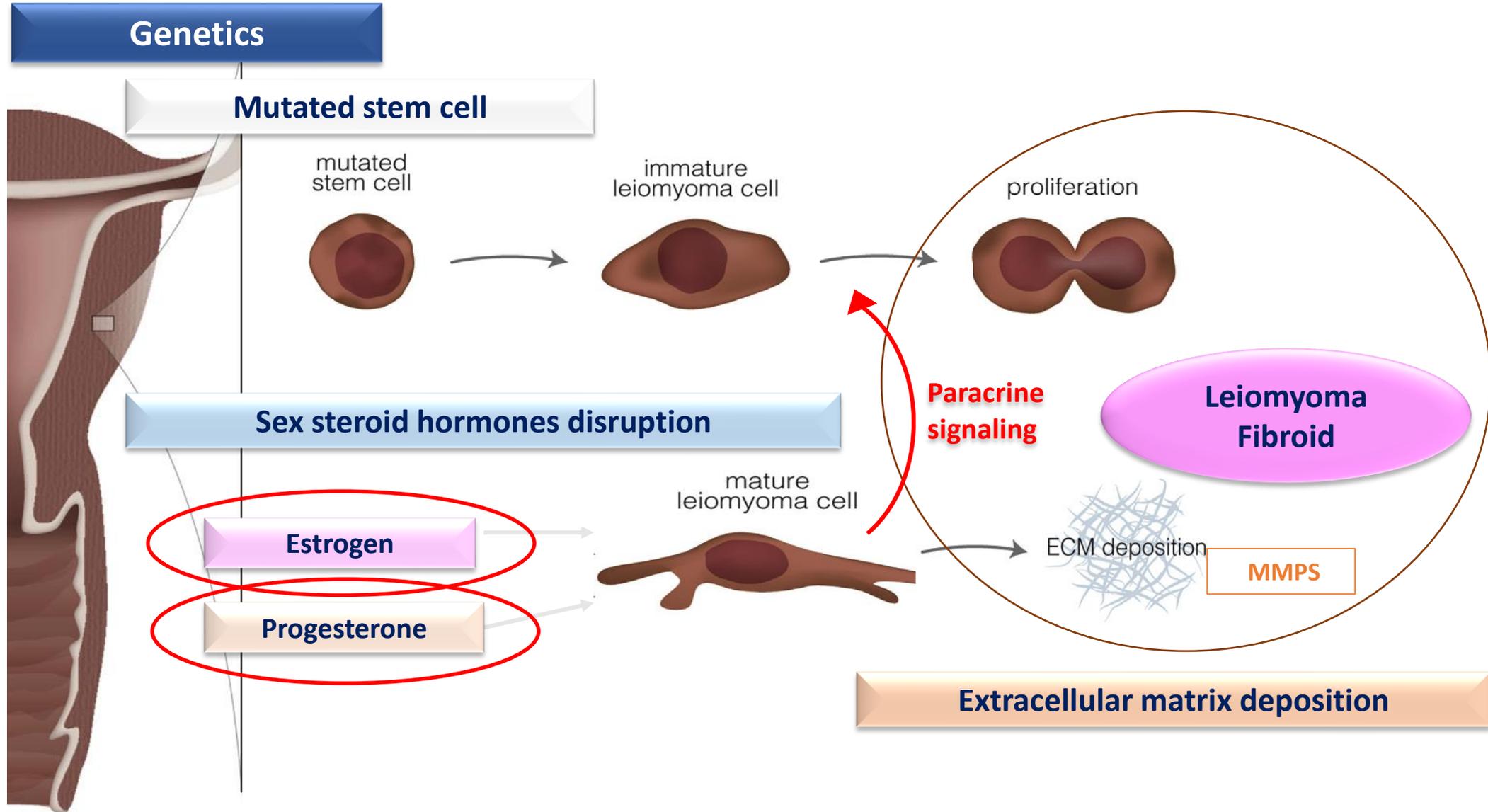
I fibromi sono tumori benigni che hanno origine dal tessuto muscolare liscio uterino (miometrio) la cui crescita dipende da estrogeni e progesterone.

I fibromi sono rari prima della pubertà, aumentano la prevalenza durante gli anni riproduttivi (20-40% fra i 35 e i 45 aa) e diminuiscono le dimensioni dopo la menopausa.

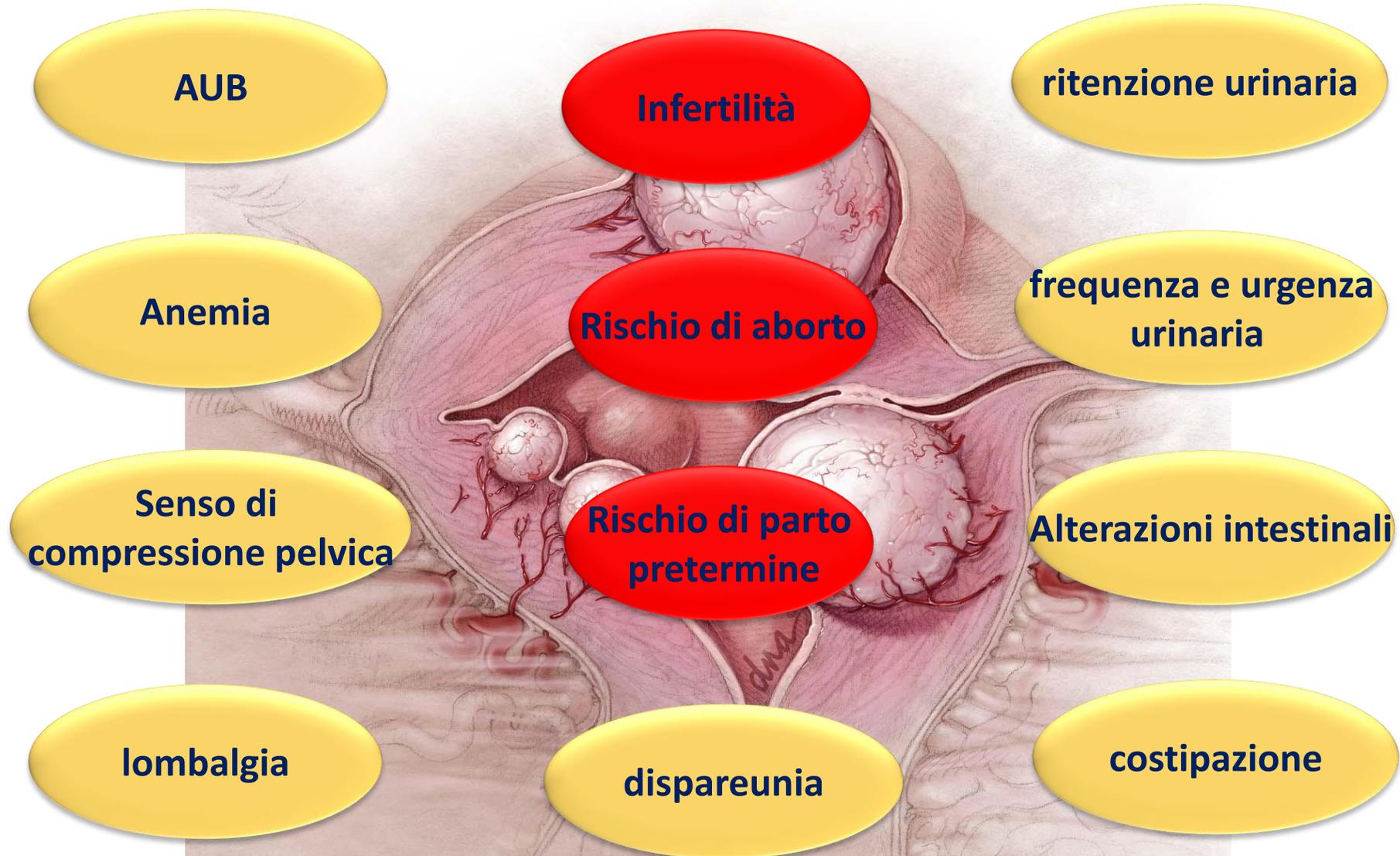
Familiarità (rr 2.2-3.47 in 1° grado).



Pathogenesis of uterine fibroids

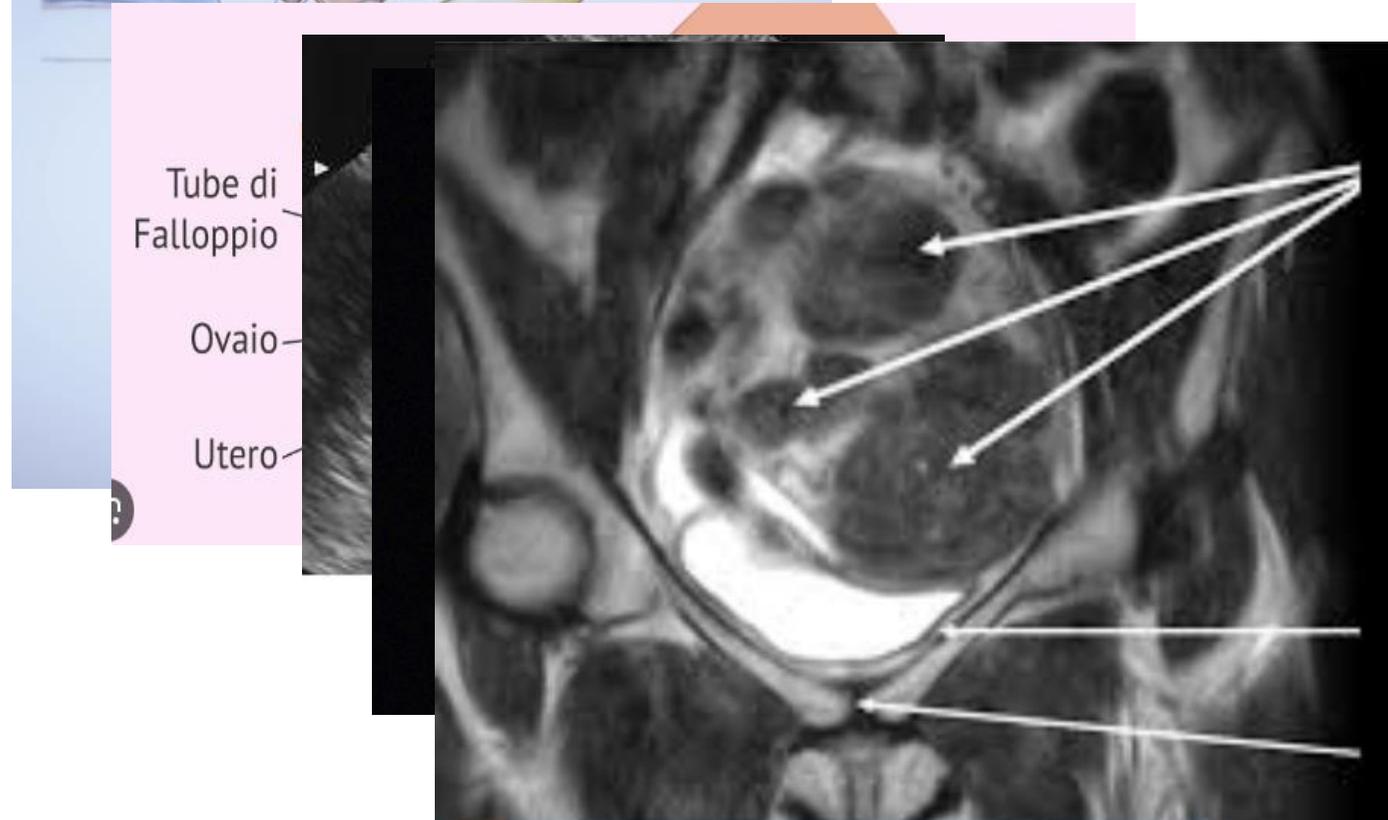


Fibromi uterini: sintomi



Fibromi uterini: diagnosi

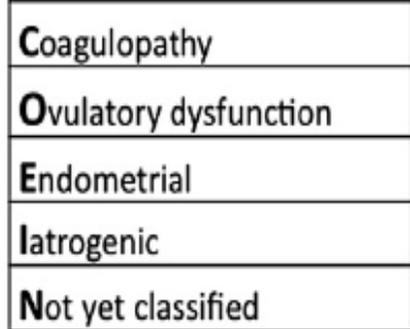
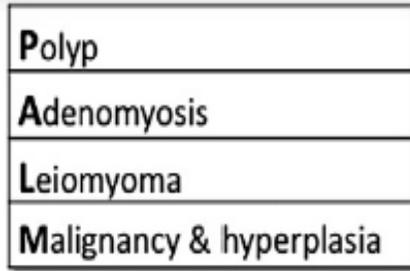
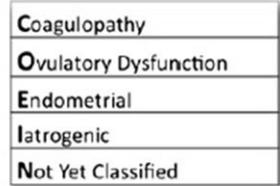
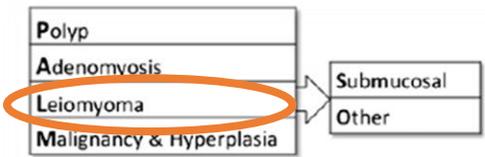
- Visita ginecologica bimanuale
- Ecografia pelvica transaddominale e transvaginale
- Isterosonografia
- Isteroscopia
- Risonanza magnetica



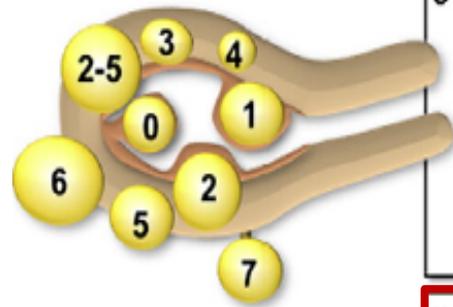
FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age

Malcolm G. Munro^{a,b,*}, Hilary O.D. Critchley^c, Michael S. Broder^d, Ian S. Fraser^e; for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders

FIGO classification PALM-COEIN 2011



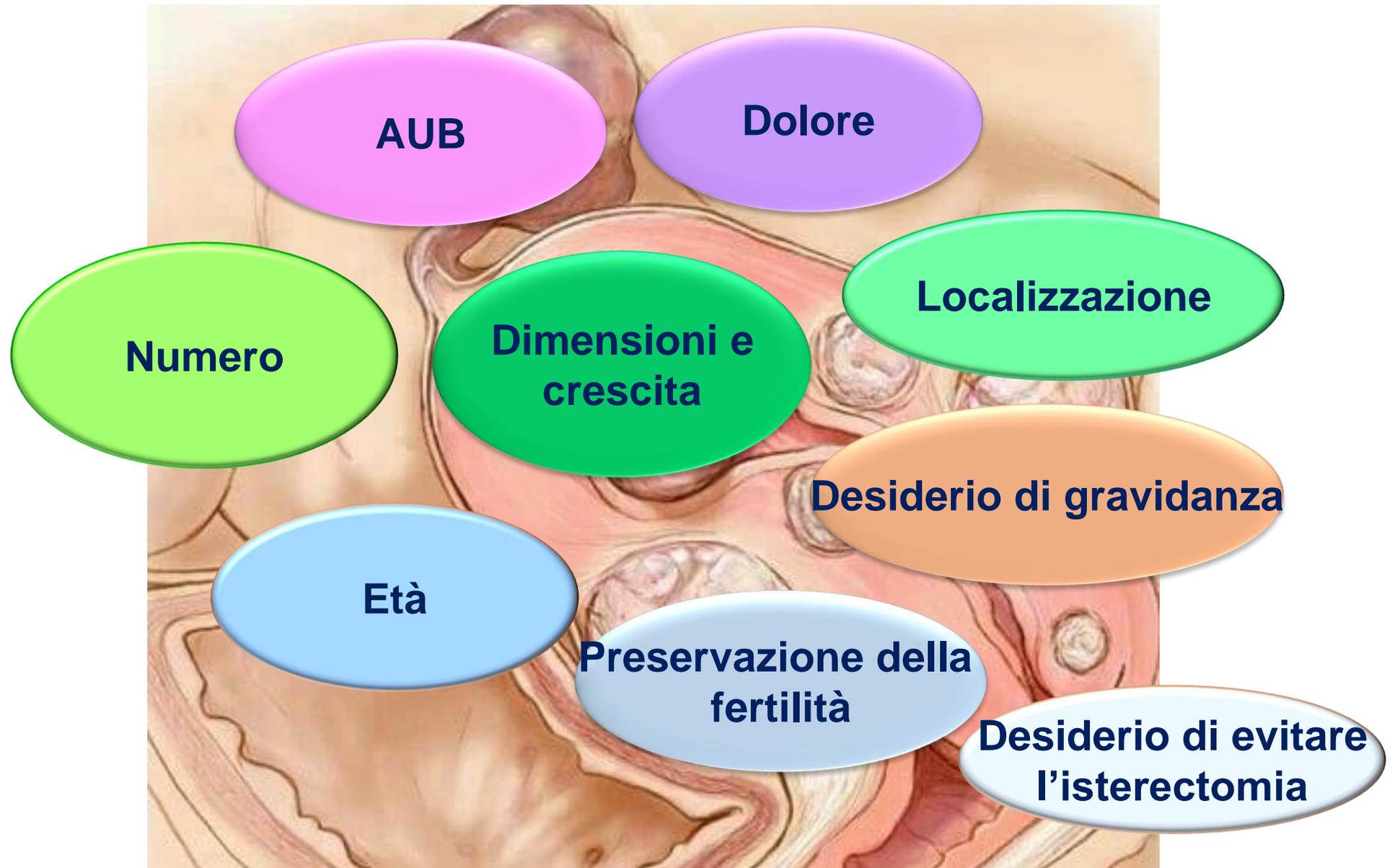
Leiomyoma subclassification system



SM - Submucosal	0	Pedunculated intracavitary
	1	<50% intramural
	2	≥50% intramural
O - Other	3	Contacts endometrium; 100% intramural
	4	Intramural
	5	Subserosal ≥50% intramural
	6	Subserosal <50% intramural
	7	Subserosal pedunculated
	8	Other (specify e.g. cervical, parasitic)

Hybrid leiomyomas (impact both endometrium and serosa)	Two numbers are listed separated by a hyphen. By convention, the first refers to the relationship with the endometrium while the second refers to the relationship to the serosa. One example is below	
	2-5	Submucosal and subserosal, each with less than half the diameter in the endometrial and peritoneal cavities, respectively.

Fattori che influenzano la gestione dei fibromi uterini



Official guidelines on diagnosis and treatment of uterine fibroids

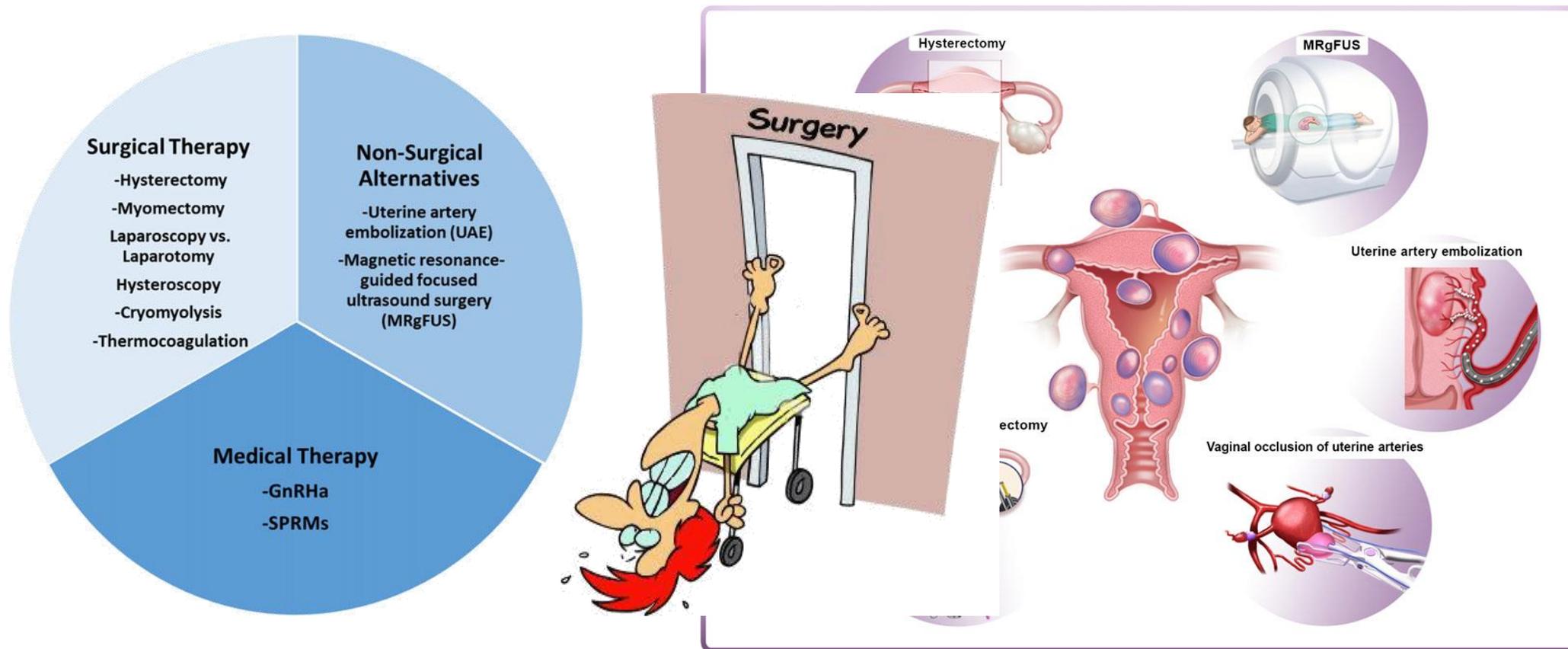


NICE National Institute for Health and Care Excellence



Terapia per la gestione dei fibromi: l'attuale armamentario

L'isterectomia, la miomectomia laparoscopica e la miomectomia isteroscopica sono gli interventi chirurgici più utilizzati per i miomi



Le alternative all'intervento chirurgico includono l'embolizzazione dell'arteria uterina (UAE), la chirurgia ad ultrasuoni focalizzata guidata da risonanza magnetica ad alta frequenza (MRgFUS), l'occlusione vaginale delle arterie uterine e la miolisi ecoguidata con radiofrequenza



**Esistono NUOVE TERAPIE alternative
alla miomectomia ?**



Si

~~Terapia non
chirurgiche~~

~~Terapie
mininvasive~~

Terapia medica

COCs

The benefit of a COCs on menstrual bleeding patterns is instrumental in encouraging consistent and long-term use



However, this is off-label use. E/P are contraindicated in patients with risk factors (smokers age >35 years, cardiovascular risk factors).



Because of unpredictable effects of progestins on leiomyoma growth, it doesn't recommend either progestins or combination COCs for leiomyoma-related symptoms

LNG-IUS

LNG-IUS represents a simple and effective alternative to surgical treatment in the management of leiomyoma-dependent menorrhagia

A profound reduction in menstrual blood loss occurred within 3 months after the IUS insertion and 40% of participants had amenorrhea at the end of the study

The average reduction of the flow is slightly less than 80% after one year and 2 in 3 women report amenorrhea and / or hypomenorrhea

It is contraindicated in the presence of submucosal fibroids and distortion of the uterine cavity or enlargement of the uterus caused by large fibroids due to the high risk of expulsion (up to 20%).

GnRH agonists

GnRH agonists are the most established and most successful therapy for the medical management of myomas: downregulation of pituitary GnRH receptors occurs, causing a decrease in the production of FSH and LH and subsequently of gonadal steroids

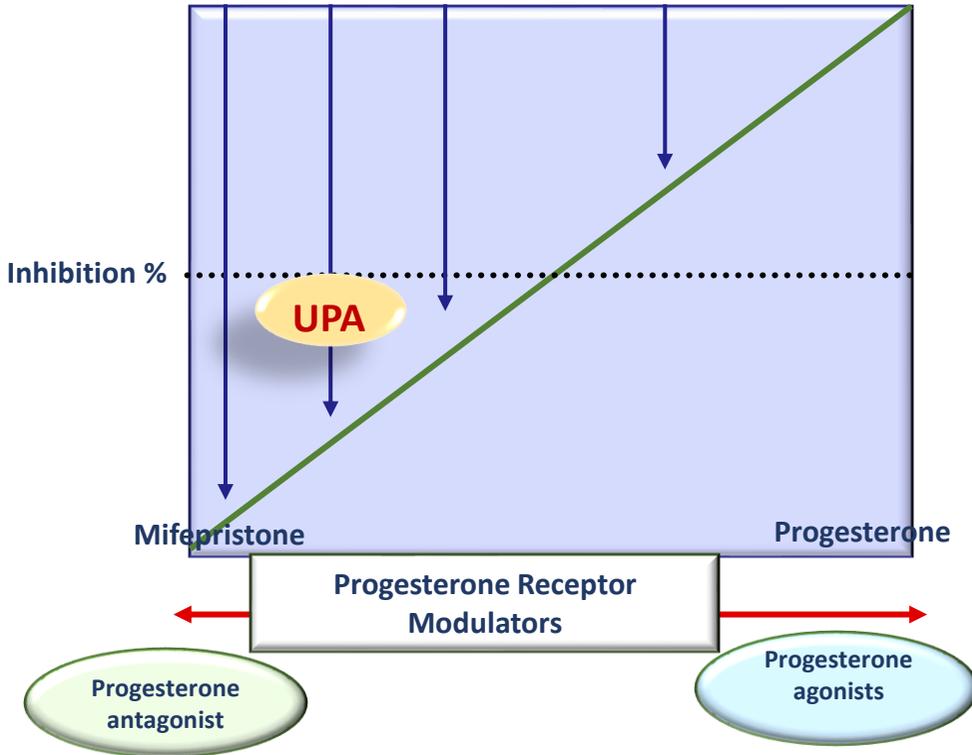
- ❖ Reduction in uterine size occurs mostly within the first 3 months of treatment (30-65%)
- ❖ 64% of women remained asymptomatic 8–12 months after treatment
- ❖ Tumor shrinkage may be directly proportional to the number of estrogen receptor (ER)-positive cells.

The benefits are tempered by significant side effects due to hypoestrogenism

To minimize the adverse effects of hypoestrogenism during GnRH agonist treatment, add back therapy can be used (estrogen-progestin, progestin alone, tibolone)

SPRMs (UPA): meccanismo di azione sui fibromi uterini

Pure antagonists
(maximum inhibition)



AZIONE DIRETTA SUL FIBROMA

- Riduzione del volume del fibroma
- Inibizione della proliferazione cellulare, induzione dell'apoptosi, azione antifibrotica

AZIONE DIRETTA SULL'ENDOMETRIO

- Riduzione rapida del bleeding
- cambiamenti benigni e reversibili del tessuto endometriale (PAEC)

AZIONE SULL'ASSE IPOTALAMO-IPOFISI

- Inibizione del picco di LH
- I livelli di estradiolo sono mantenuti come in fase medio follicolare

SPRMs: Ulipristal acetate (UPA)

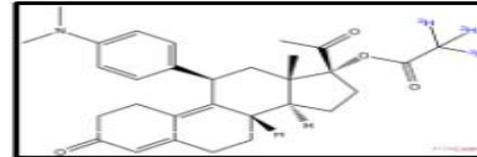


AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

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), (14406424) (GU Serie Generale n.168 del 14-8-2014)

Articoli	Classificazione ai fini della rimborsabilità*
1	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) 188F85 (in base 32) <u>Classe di rimborsabilità: A Nota 51</u> Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 149,10 Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 246,08 Validità del contratto: 24 mesi Sconto obbligatorio alle strutture pubbliche sul prezzo Ex Factory come da condizioni negoziali.
2	
3	
4	



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, Orrù 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.

Imnesso in commercio in Italia a fine 2014 con indicazione nel trattamento intermittente (fino a 4 cicli) dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva.

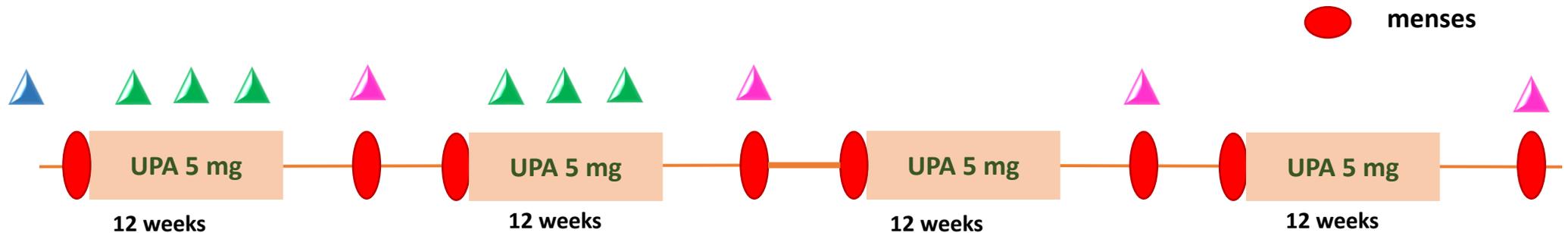
Nota 51

AIFA Nota Informativa Importante su Ulipristal acetato 5 mg (Esmya) Pubblicato il: 29 gennaio 2021

Nuove restrizioni d'uso delle indicazioni nei fibromi uterini di ulipristal acetato 5 mg, a causa del rischio di grave danno epatico.

Ulipristal acetato 5 mg deve essere ora impiegato solo per il trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi dei fibromi uterini, nelle donne che non hanno raggiunto la menopausa, e quando l'embolizzazione dei fibromi uterini o il trattamento chirurgico non risultano appropriati, o non abbiano funzionato.

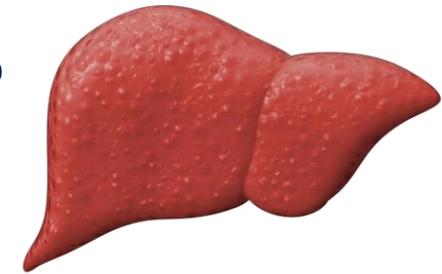
Safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids: liver tests and monitoring



 Monitoraggio delle funzionalità epatiche prima dell'inizio del trattamento

 Monitoraggio mensile delle funzionalità epatiche (nei primi due cicli)

 Monitoraggio delle funzionalità epatiche 2-4 settimane dopo l'interruzione del trattamento

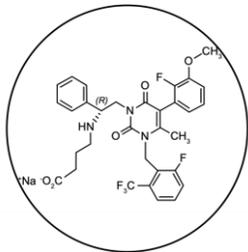
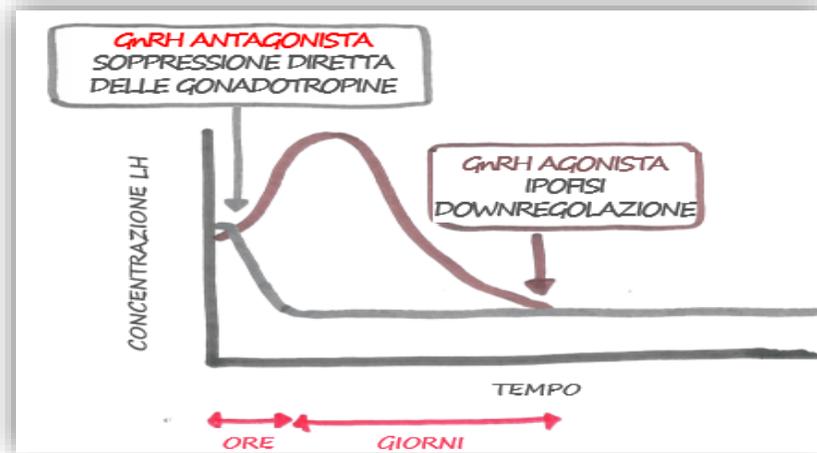


✓ Il trattamento **non deve essere iniziato** se i livelli degli enzimi epatici sono **più di 2 volte il limite superiore** di normalità (ALT o AST >2 il range di riferimento, isolati o in combinazione con bilirubina > 2 x il limite superiore).

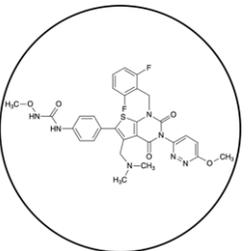
✓ Durante il trattamento se il test è anormale (**livelli di enzimi epatici (ALT/AST) superiori a 3 volte il limite superiore** di normalità), il medico deve **interrompere il trattamento** e monitorare attentamente la paziente.

✓ Una scheda paziente sarà inclusa nella confezione del medicinale per informare le pazienti sulla necessità di monitoraggio del fegato e per contattare il proprio medico nel caso in cui sviluppino sintomi di danno epatico (come stanchezza, ingiallimento della pelle, urine scure, nausea e vomito)

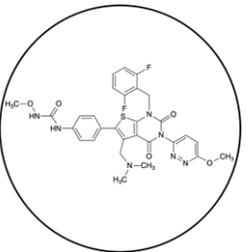
Antagonisti del GnRH



ELAGOLIX



RELUGOLIX



LINZAGOLIX

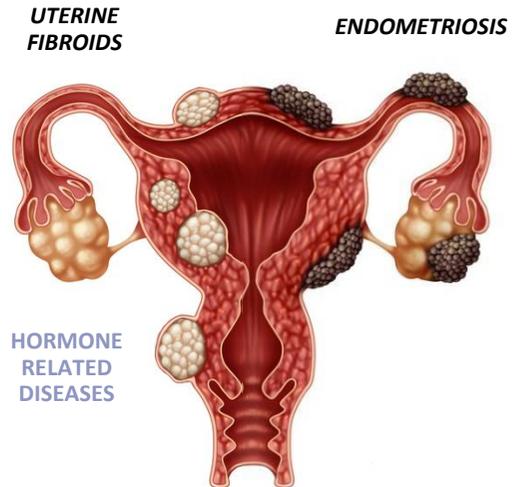
NO effetto FLARE-UP

Rapidità d'azione

Somministrazione orale

Possibilità di interrompere il trattamento in ogni momento

NO impatto su BMD nel long-term (con ADD-BACK)



Relugolix Terapia Combinata

GnRH-antagonista attivo oralmente

40 mg



Relugolix

1 mg



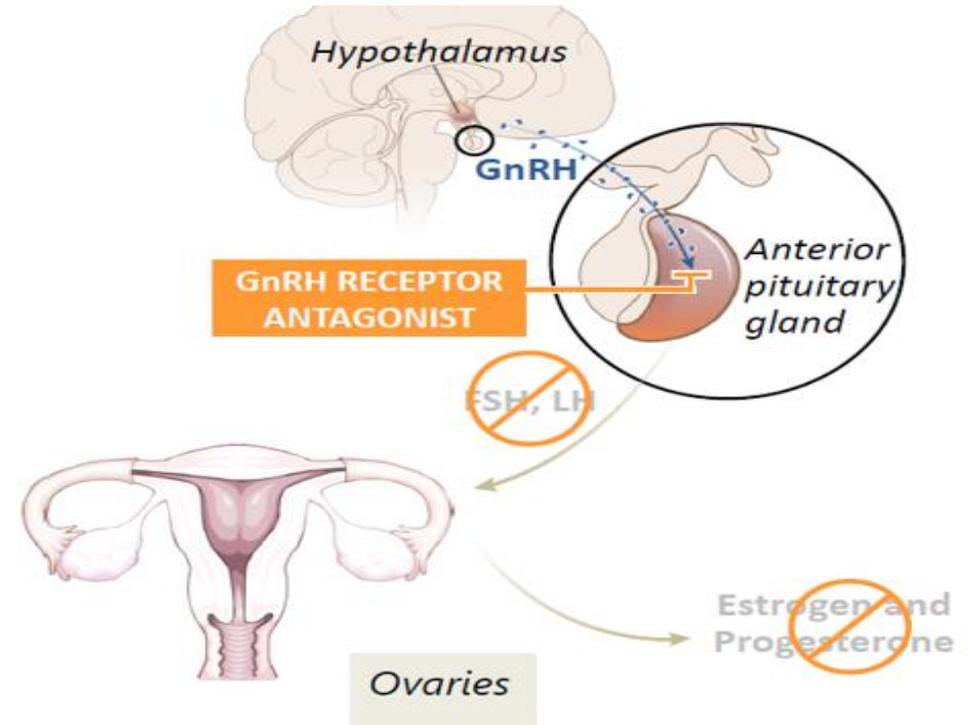
Estradiolo

0.5 mg



Noretisterone
acetato

28 cpr, 1 cpr/die



Indicato per il **trattamento dei sintomi da moderati a severi dei fibromi uterini** in donne in età fertile e il **trattamento sintomatico dell'endometriosi** in donne con anamnesi di precedenti trattamenti farmacologici o chirurgici per l'endometriosi

La **concentrazione di estradiolo** dopo 24 settimane è di circa **33/38 pg/mL**, come la concentrazione nella fase follicolare precoce del ciclo mestruale e sono sufficienti a mantenere la salute ossea ed evitare l'instaurarsi di sintomi simil-menopausali.

Relugolix Terapia Combinata

Quando si inizia il trattamento, la prima compressa deve essere assunta **entro 5 giorni dall'inizio del sanguinamento mestruale**

- Ryeqo può essere assunto **senza interruzione**
- **Dopo almeno un mese d'uso** di Ryeqo, Ryeqo **inibisce l'ovulazione** nelle donne che assumono la dose raccomandata e **fornisce una contraccezione adeguata**.
 - Le donne in età fertile devono essere avvertite che l'ovulazione ritornerà rapidamente dopo l'interruzione del trattamento.
 - Se vengono saltate dosi per 2 o più giorni consecutivi, deve essere usato un metodo contraccettivo non ormonale per i 7 giorni di trattamento successive

Gazzetta Ufficiale del 01/06/23

- **Classe A,**
- **PHT-Prontuario della Distribuzione Diretta**
- **Nota AIFA 51,**
- medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su **prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - ginecologo (RRL).**

con la seguente limitazione:

trattamento fino ad un massimo di 24 mesi continuativi dei sintomi da moderati a severi dei fibromi uterini in donne adulte in età fertile quando il trattamento chirurgico non rappresenti l'opzione di scelta sulla base di una valutazione clinica individuale.

La possibilità di considerare ulteriori cicli di trattamento potrebbe essere considerata in base alla valutazione clinica.

• trattamento prechirurgico dei fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva

- goserelina, leuprorelina, triptorelina

Con le seguenti durate di trattamento:

• durata di 3 mesi: per gli interventi di miomectomia e isterectomia della paziente metrorragica;

• durata di 1 mese: per gli interventi di ablazione endometriale e di resezione di setti endouterini per via isteroscopica.

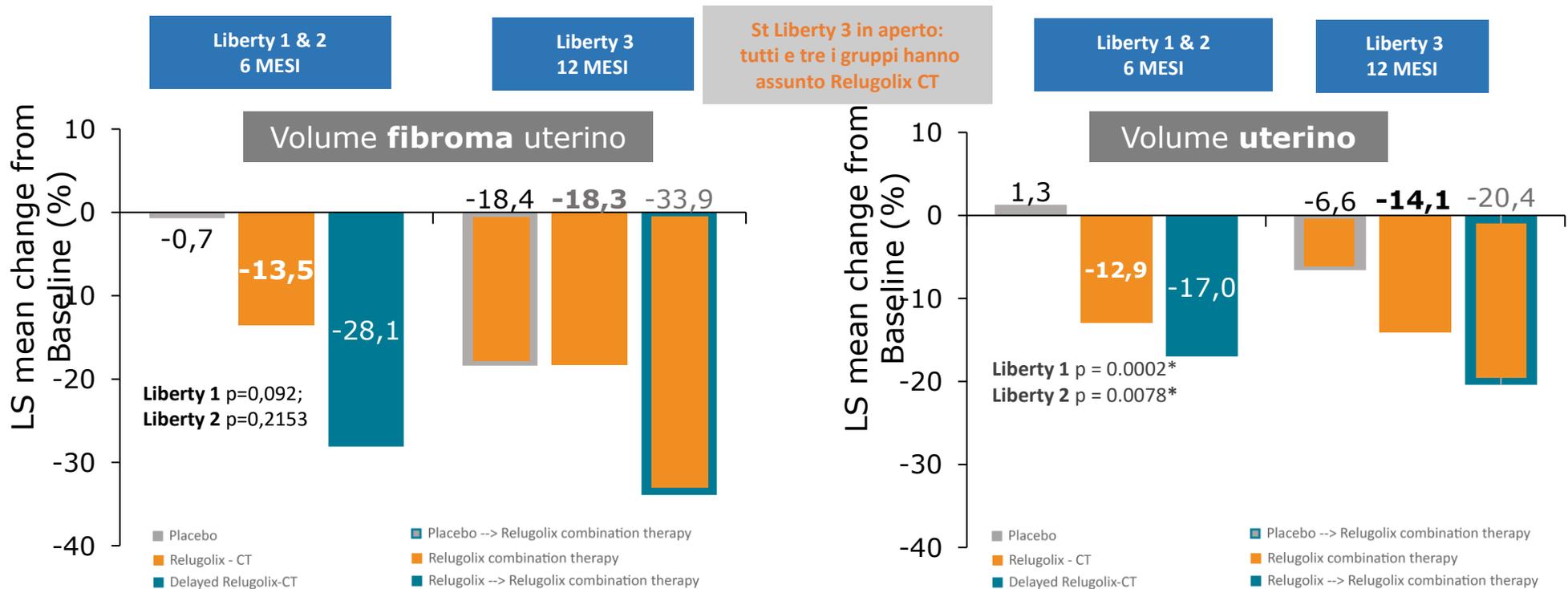
• pubertà precoce

- leuprorelina, triptorelina

ORIGINAL ARTICLE

Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy

Ayman Al-Hendy, M.D., Ph.D., Andrea S. Lukes, M.D., Alfred N. Poindexter III, M.D., Roberta Venturella, M.D., Ph.D., Claudio Villarroel, M.D., Hilary O.D. Critchley, M.D., Yulan Li, Ph.D. 2021;384:630-42
 Laura McKain, M.D., Juan C. Arjona Ferreira, M.D., Andria G.M. Langenberg, M.D., Rachel B. Wagman, M.D., and Elizabeth A. Stewart, M.D.

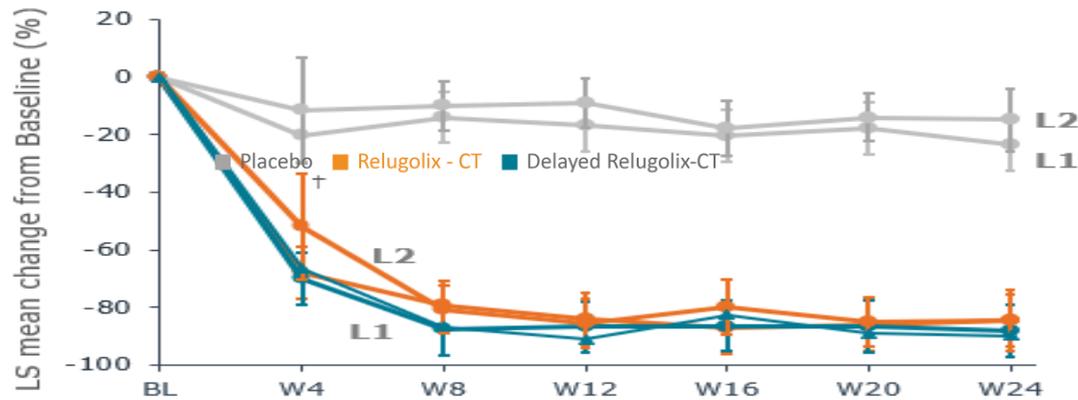


*The difference between Relugolix CT and placebo was statistically significant

Error bars represent standard error.

Liberty 1&2, 3 - Risultati di efficacia

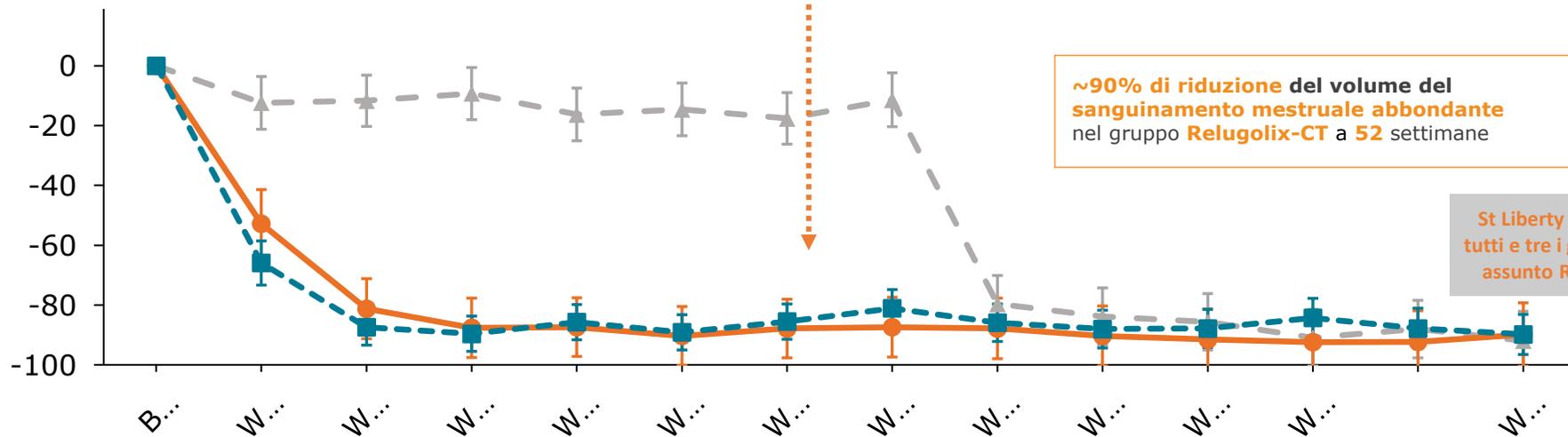
Efficacia sul Sanguinamento mestruale abbondante



- **Riduzione media di perdita di sangue mestruale**, dal basale a **settimana 24**, nei gruppi **Relugolix-CT dell'84,3%** in entrambi gli studi **L1 ed L2**, vs il **23,2%** e il **15,1%**, rispettivamente, nei gruppi **Placebo** ($P < 0,001$).
- **Riduzione di perdita di sangue verificatasi dalla settimana 4 e mantenuta fino alla settimana 24**

**Liberty 1 & 2
6 MESI**

Amenorrea insorta nel 52% e nel 50% di pz del gruppo Relugolix-CT vs il 6% e il 3% del gruppo Placebo rispettivamente negli studi L1 e L2 negli ultimi 35 giorni di trattamento.



~90% di riduzione del volume del sanguinamento mestruale abbondante nel gruppo **Relugolix-CT** a **52 settimane**

**Liberty 3
12 MESI**

St Liberty 3 in aperto: tutti e tre i gruppi hanno assunto Relugolix CT

Studi Liberty - Risultati di sicurezza:

Eventi avversi con incidenza >5%

Liberty
6 MESI

LIBERTY 1

	P (N=127)	Relugolix CT (N=128)	Delayed RCT (N=132)
Vampate	10 (7,9%)	14 (10,9%)	47 (35,6%)
Mal di testa	19 (10,0%)	14 (10,9%)	14 (10,6%)
Ipertensione	0	7 (5,5)	3 (2,3)
Atralgia	4 (3,1%)	4 (3,1%)	7 (5,3%)
Tosse	7 (5,5%)	1 (0,8%)	0
Nausea	6 (4,7%)	4 (3,1%)	5 (3,8%)
Infez. alle vie resp. superiori	3 (2,4%)	1 (0,8%)	7 (5,3%)
Anemia	6 (4,7%)	4 (3,1%)	0
Stanchezza	5 (3,9%)	4 (3,1%)	6 (4,5%)

-Incidenza di **eventi avversi con Relugolix-CT** simile a quella osservata con **placebo**
-Relugolix-CT ha ridotto al minimo l'incidenza delle vampate di calore che si associano a Relugolix in monoterapia.

L'INCIDENZA **DEGLI EVENTI AVVERSI CON RYEQO ERA SIMILE A QUELLA OSSERVATA CON IL PLACEBO** IN ENTRAMBI GLI STUDI **LIBERTY 1 E LIBERTY 2**

Liberty 3
12 MESI

LIBERTY 3

	P → Relugolix CT		Relugolix CT		R → Relugolix CT	
	N = 164		N = 163		N = 149	
Cefalea	29	(17.7%)	21	(12.9%)	36	(24.2%)
Vampate di calore	24	(14.6%)	18	(11.0%)	58	(38.9%)
Nasofaringite	15	(9.1%)	14	(8.6%)	6	(4.0%)
Dolore pelvico	7	(4.3%)	11	(6.7%)	6	(4.0%)
Dorsalgia	10	(6.1%)	11	(6.7%)	7	(4.7%)
Alopecia	4	(2.4%)	10	(6.1%)	7	(4.7%)
Dolore addominale	5	(3.0%)	9	(5.5%)	4	(2.7%)
Ipertensione	13	(7.9%)	11	(6.7%)	6	(4.0%)
Infezioni del tratto respiratorio superiore URTI	9	(5.5%)	6	(3.7%)	9	(6.0%)
Artralgia	8	(4.9%)	5	(3.1%)	11	(7.4%)
Anemia	16	(9.8%)	4	(2.5%)	6	(4.0%)
Fatica	9	(5.5%)	4	(2.5%)	9	(6.0%)
Tosse	11	(6.7%)	4	(2.5%)	1	(0.7%)
Dolore alle estremità	3	(1.8%)	2	(1.2%)	8	(5.4%)
Nausea	11	(6.7%)	8	(4.9%)	4	(2.7%)

NON SONO STATE IDENTIFICATE NUOVE CRITICITÀ DI SICUREZZA

Liberty 1 & 2, 3 - Risultati di sicurezza nel tempo

Densità Minerale Ossea

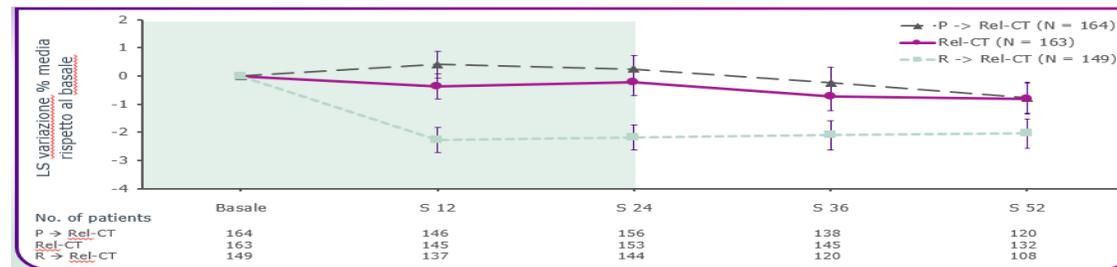
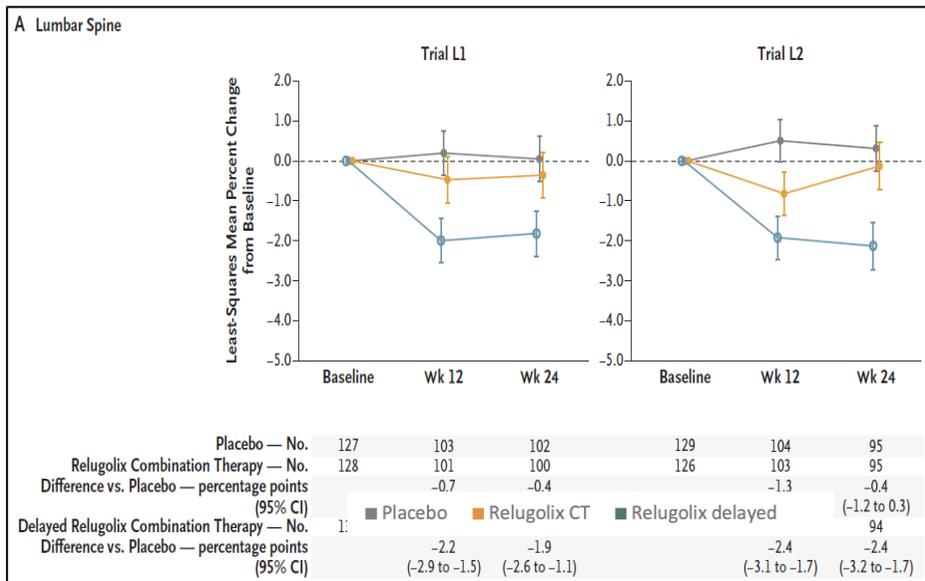
Liberty 1 & 2
6 MESI

Liberty 3
12 MESI

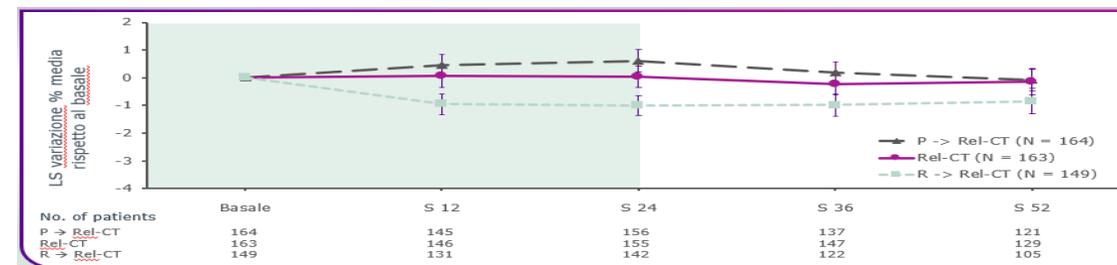
St Liberty 3 in aperto:
tutti e tre i gruppi hanno
assunto Relugolix CT

BMD a livello COLONNA LOMBARE

Variazioni % della BMD nella COLONNA LOMBARE



Variazioni % della BMD nell'ANCA



- **Relugolix-CT: valori di BMD simili al placebo**, sia a livello del tratto lombare spinale che dell'anca
- **Relugolix in monoterapia (Delayed Relugolix-CT):** già a 12 settimane di terapia un **decremento della BMD**, che non viene recuperato nel tempo

Positive EC decision – 2° indication - 30/10/2023



Product information



Product name:	Ryeqo	✓ ACTIVE
EU number:	EU/1/21/1565	
Active substance:	relugolix / estradiol / norethisterone acetate	
Indication:	Ryeqo is indicated for treatment of moderate to severe symptoms of uterine fibroids in adult women of reproductive age. For: - treatment of moderate to severe symptoms of uterine fibroids, - symptomatic treatment of endometriosis in women with a history of endometriosis	
Marketing Authorisation Holder:	...	
ATC:		
Links to		

**Approval EC decision - 2° indication Endometriosis:
symptomatic treatment of endometriosis in women with
a history of previous medical or surgical treatment for their
endometriosis**

<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1565.htm>

Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2)

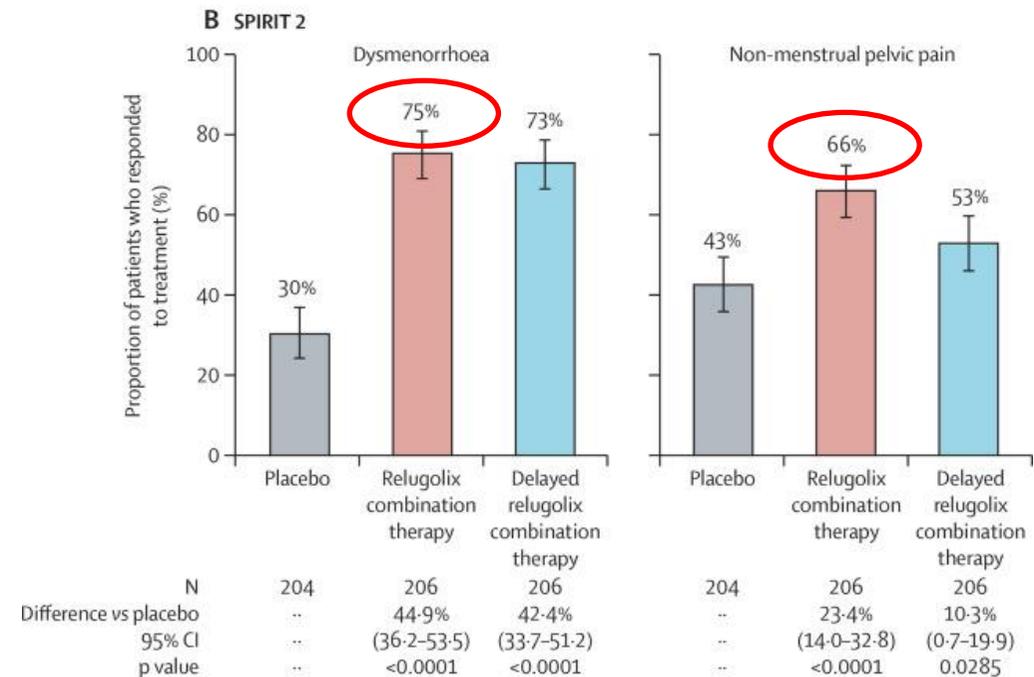
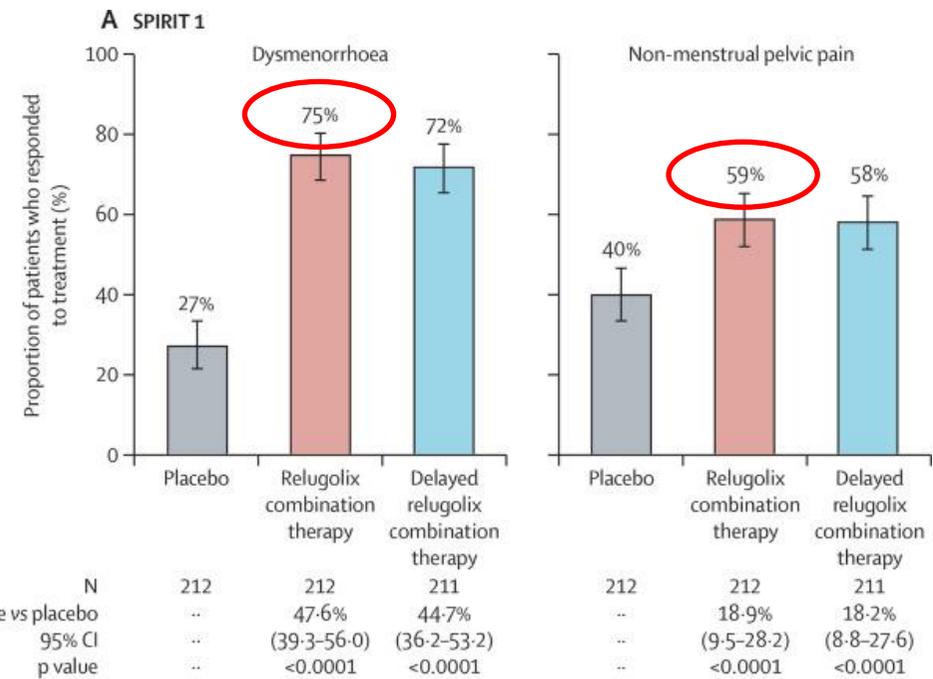
Giudice LC et al Lancet 2022, 399: 2267-79

THE LANCET

Once daily oral Relugolix Combination Therapy significantly reduced dysmenorrhea and non-menstrual pelvic pain in women with endometriosis compared with placebo

• All key secondary endpoints achieved in SPIRIT1 and six of seven in SPIRIT2

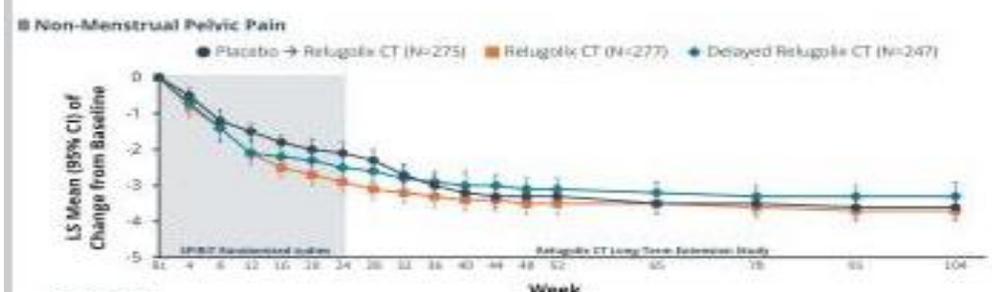
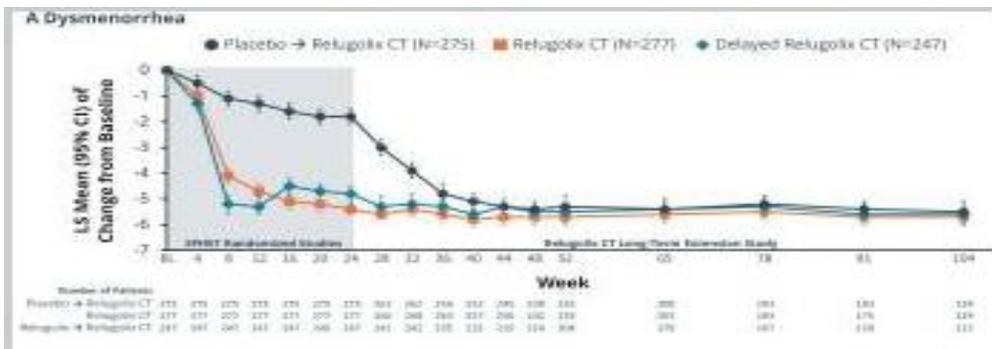
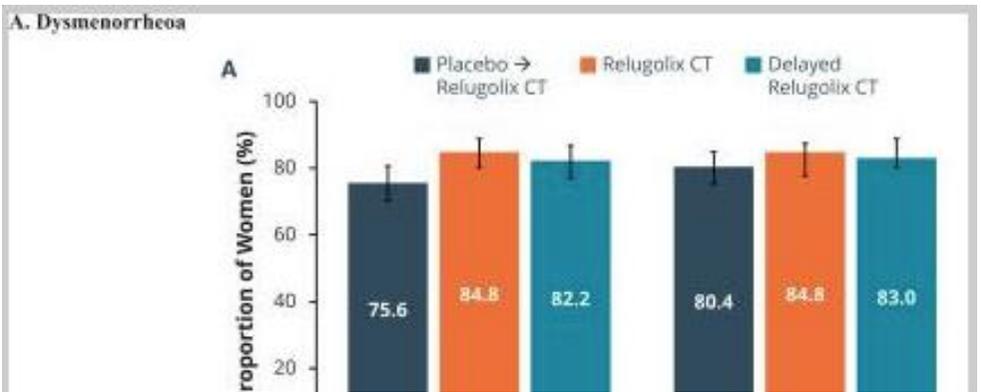
- Significant improvement in **dyspareunia**
- Significant improvement in **pain-related functional limitations**
- Significant reduction in **need for opioids**
- **Relugolix Combination Therapy** was well tolerated
- Incidence of **vasomotor symptoms** similar to placebo
- Preserved **bone mineral density** loss



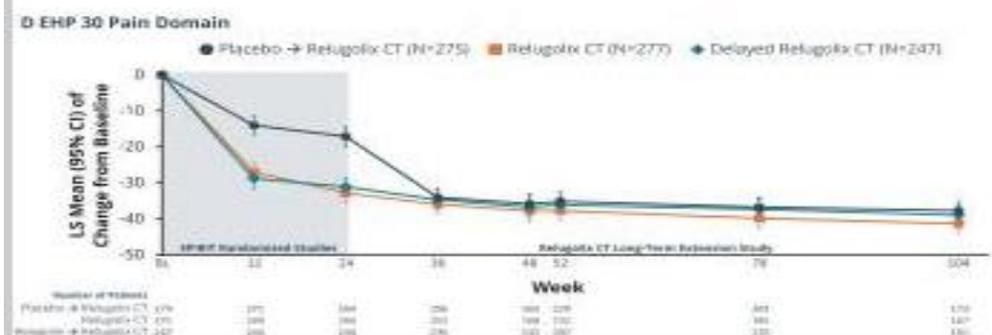
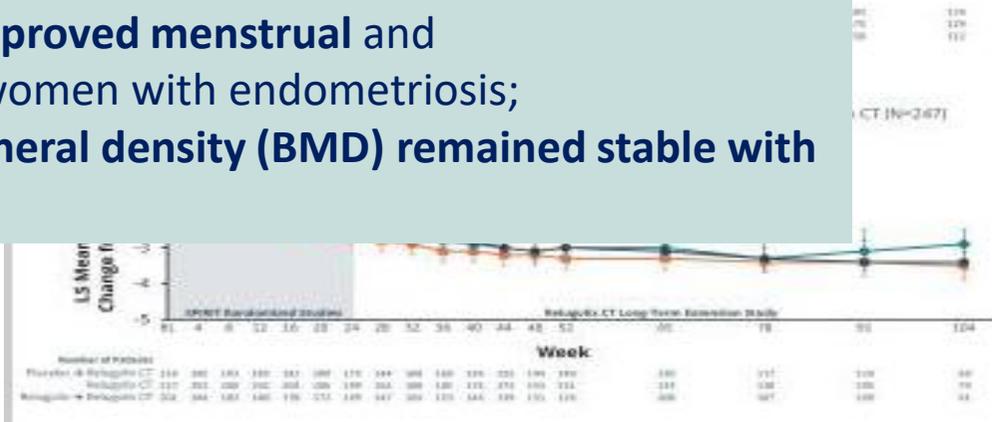
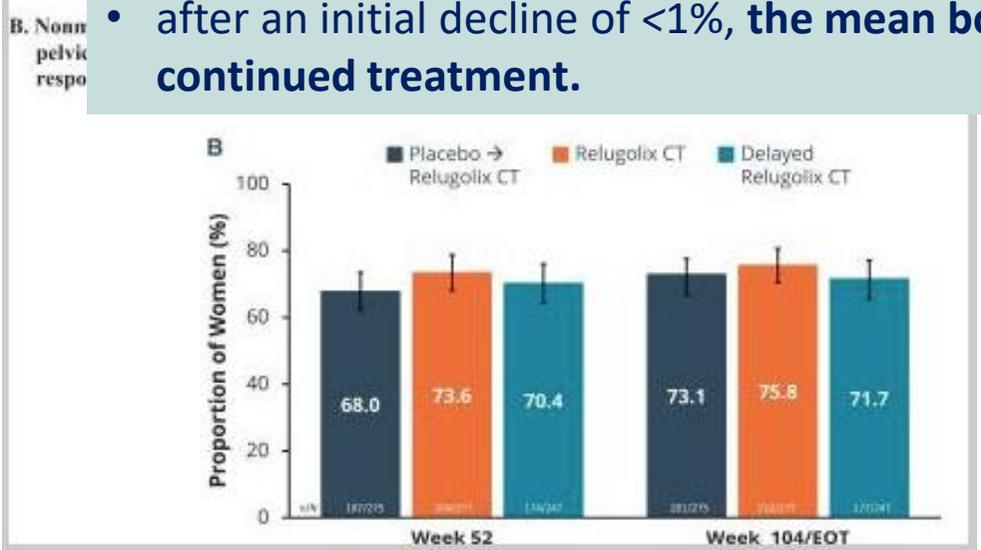
Two-year efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT open-label extension study.



Christian M Becker et al, ET AL Human Reprod 2024 Mar;39(3):526-537



- For up to 2 years, treatment with Relugolix-CT improved menstrual and non-menstrual pain, dyspareunia, and function in women with endometriosis;
- after an initial decline of <1%, the mean bone mineral density (BMD) remained stable with continued treatment.



RELUGOLIX- CT

Sicurezza

La terapia a lungo termine con **Relugolix-CT** presenta un profilo di sicurezza paragonabile al placebo

Salute ossea preservata



BMD mantenuta come risultato della terapia combinata

consolidato profilo di sicurezza e tollerabilità



Insorgenza di **mal di testa** e **vampate** di calore con Relugolix-CT paragonabile al placebo

ovulazione inibita dopo un mese di trattamento



L'ovulazione di solito si ripresenta entro il primo ciclo dopo la fine del trattamento

RELUGOLIX- CT

Efficacia

Relugolix CT normalizza il **sanguinamento mestruale abbondante**

- Oltre il **70%** delle pazienti ottiene la **normalizzazione del sanguinamento mestruale** contestualmente alla riduzione $\geq 50\%$ rispetto al basale
- **Riduzione significativa** del sanguinamento già al **primo mese** di trattamento
- 1 donna su 2 raggiunge l'**amenorrea** alla settimana 24
- il **70,6%** delle donne sono state più propense ad avere **amenorrea** alla **settimana 52**.
- **mantenimento di un basso volume di perdite ematiche mestruali**, dopo **2 anni** di trattamento

Relugolix CT riduce il **dolore** efficacemente e rapidamente

- Quasi la metà delle pazienti con dolore moderato/severo al basale raggiunge la **scomparsa del dolore** alla settimana 24

Relugolix CT migliora la **Qualità di Vita** in maniera significativa

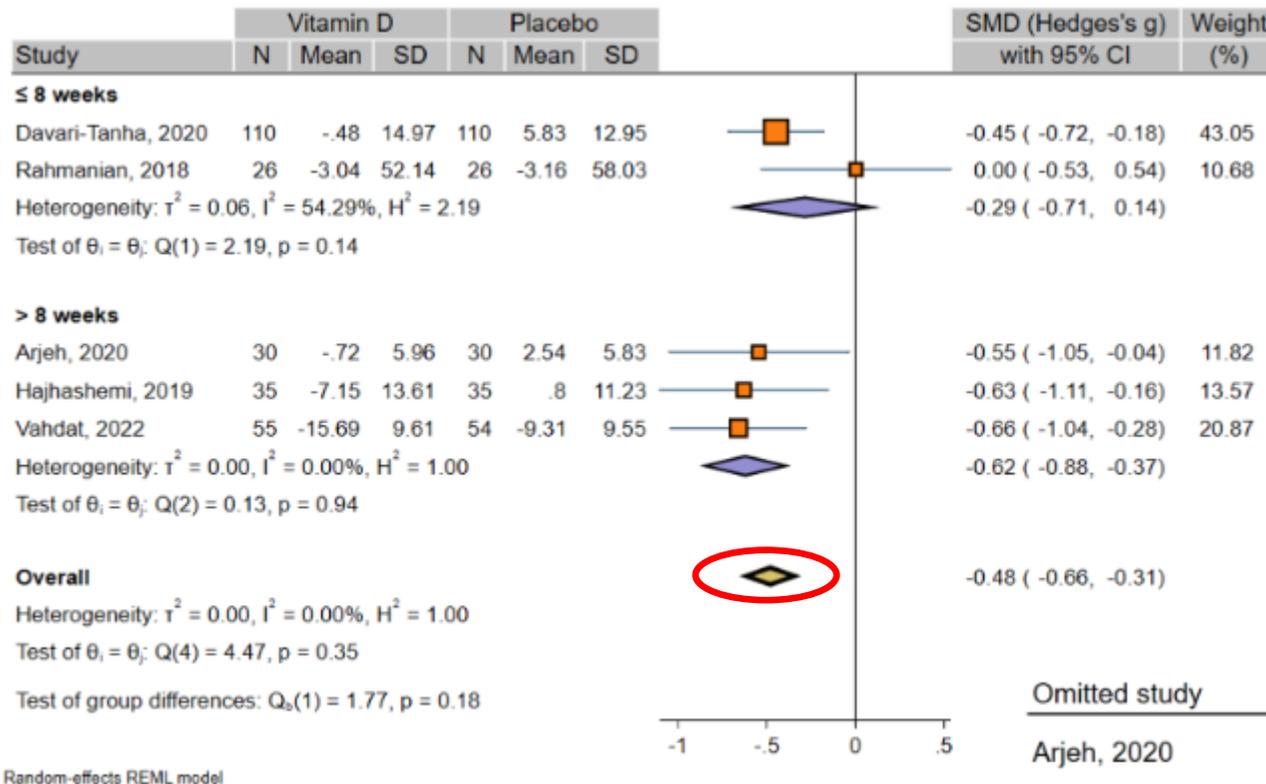
- La **Qualità di vita** complessiva correlata alla salute migliora significativamente
- Riduzione significativa di **Severità dei sintomi, disagio da sanguinamento e disagio pelvico (BPD)**

1. Normalization is defined as menstrual blood loss < 80 ml 2. Over the last 35 days of the 24 weeks treatment 3. Amenorrhea defined as no or negligible bleeding 4. NRS = numerical rating scale ≥ 4



Effect of Oral Consumption of Vitamin D on Uterine Fibroids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

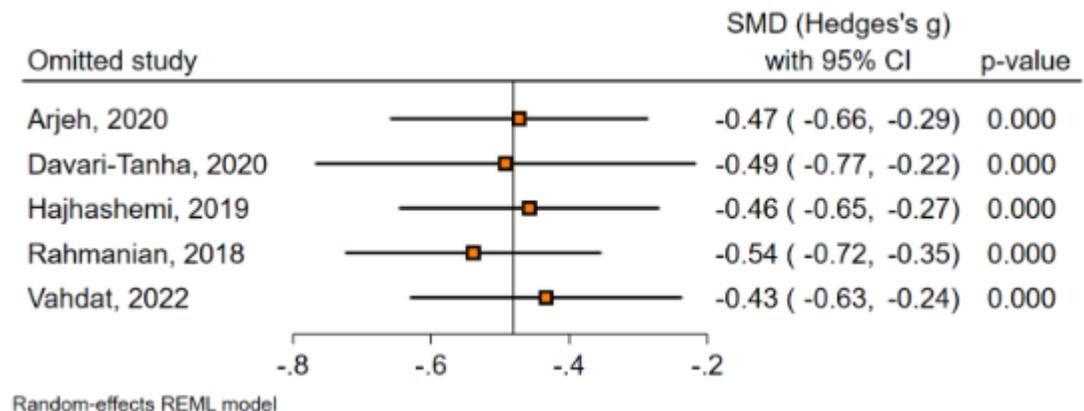
Saud Abdullah Alsharif^a , Saeed Baradwan^b, Majed Saeed Alshahrani^c, Khalid Khadawardi^d, Rayan



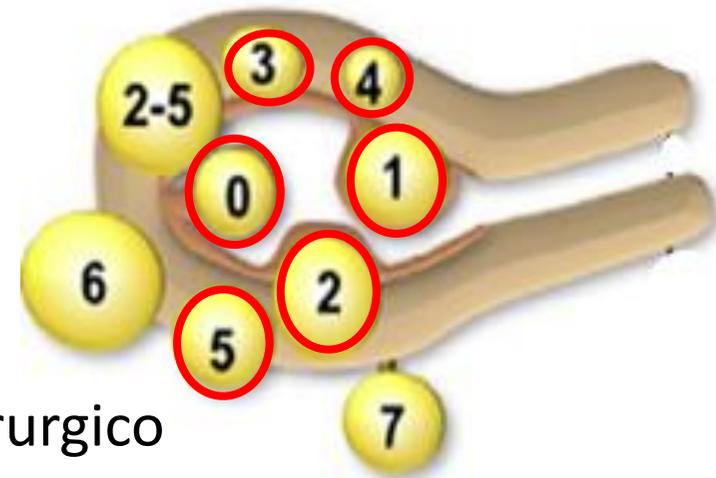
Conclusion.

Vitamin D has been shown to suppress the growth and progression of leiomyoma cells by decreasing the gene expression of CDK1 and PCNA, as well as the inhibition of antiapoptotic protein BCL-2 and BCL-w.

However, for females suffering from symptomatic UFs, the current clinical evidence seems to be insufficient to draw a concrete conclusion about using of vitamin D as an efficacious treatment, and Larger and well-designed RCTs are still needed in order to draw final conclusions in this regard.



CONCLUSIONI



✓ **Miomi sottomucosi T0-T1**

- sintomatici/ricerca gravidanza: trattamento chirurgico

✓ **Miomi T2-T3**

- sintomatici: trattamento medico e/o chirurgico
- Ricerca gravidanza: PMA con congelamento embrioni e poi trattamento medico e/o chirurgico prima del transfer

✓ **Miomi T4-T7**

- sintomatici: trattamento medico e/o chirurgico
- Ricerca gravidanza: PMA con congelamento gameti o embrioni e poi trattamento medico/chirurgico e successivo transfer a 6-8 mesi