

Scheda di valutazione del farmaco

● ● ● **Ulipristal**

**A cura della Commissione Regionale del Farmaco
della Regione Emilia-Romagna**

Doc PTR n. 247

*Aggiornamento Gennaio 2017
Recepito con determina n. 2560 del 23/02/2017*

Gennaio 2015

Ulipristal

Indicazioni registrate	Trattamento pre-operatorio di sintomi, da moderati a gravi, di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva. Trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva.
Posologia	una compressa da 5 mg una volta al giorno per cicli di trattamento pari a un periodo massimo di 3 mesi ciascuno. I trattamenti devono iniziare solo quando si è verificata la mestruazione: <ul style="list-style-type: none">▪ il 1° ciclo di trattam. deve iniziare durante la 1° sett. della mestruazione;▪ i cicli successivi devono iniziare il prima possibile durante la 1° sett. della 2° mestruazione successiva al completamento del precedente ciclo. Il trattam. ripetuto intermittente è stato studiato fino ad un massimo di 4 cicli di trattamento intermittenti.
ATC	G03XB02
Rimborsabilità e regime di fornitura	A - Nota AIFA 51, RNRL (prescrizione di centri ospedalieri, specialista: ginecologo), PHT
Procedura registrazione	Centralizzata
Confezioni disponibili e prezzo	28 compresse da 5 mg 148,03 € (prezzo ex factory + IVA)

Decisione della Commissione

Gennaio 2015: ulipristal è inserito in PTR al fine di offrire una ulteriore opzione terapeutica in preparazione all'intervento chirurgico programmato, in donne in età fertile con fibromi uterini sintomatici, quando lo scopo è rendere possibile l'utilizzo di tecniche meno invasive (isteroscopia o laparoscopia).

Gennaio 2017: nell'ambito della indicazione terapeutica "trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva" la CRF, tenuto conto delle prove di efficacia e sicurezza disponibili e sentiti gli specialisti ginecologi che operano nei centri individuati in regione per la prescrizione dei farmaci ricompresi nella nota AIFA 51, ha individuato le pazienti candidabili alla terapia intermittente con ulipristal:

- 1° scelta di trattamento in donne con uno o più fibromi di cui almeno uno di dimensioni ≥ 3 cm con menometrorragia associata ad almeno una delle seguenti condizioni:

- livelli di Hb $\leq 10,2$ g/dL
- distorsione della cavità uterina che impedisce l'inserimento di IUD-Levonorgestrel
- dolori da compressione che alterano la qualità di vita in donne non candidabili o che rifiutano la terapia chirurgica

- 2° scelta di trattamento in donne con uno o più fibromi di dimensioni < 3 cm con menometrorragia ed Hb $\leq 10,2$ g/dL in caso di:

- controindicazione, eventi avversi clinicamente rilevanti o fallimento di altre strategie terapeutiche mediche (LNG-IUD, estroprogestinici/progestinici orali, acido tranexamico, FANS).

La prescrizione del farmaco dovrà avvenire ad opera degli specialisti ginecologi che operano nei Consultori delle Aziende USL, nelle UU.OO. e negli Ambulatori di Ginecologia delle Aziende USL e Ospedaliere della Regione Emilia Romagna e nei relativi Centri delegati, mediante il "Piano terapeutico regionale per la prescrizione di ulipristal (Nota AIFA 51)". E' prevista la erogazione diretta.

Inquadramento del problema e analisi delle prove di efficacia

Contesto clinico e attuale standard di cura

I fibromi uterini sono tumori benigni, ormono-sensibili, che nascono dal tessuto muscolare dell'utero. Sono 9 volte più frequenti nelle don-

ne nere rispetto a quelle caucasiche, mentre la minore incidenza si verifica nelle donne asiatiche. Possono essere asintomatici ma nel 20-50% dei casi richiedono l'intervento clinico.

I sintomi sono variabili; i più frequenti sono mestruazioni abbondanti e ravvicinate (menometrorragia), dolore pelvico (per la compressione degli organi vicini), senso di pesantezza, gonfiore addominale, bisogno frequente di urinare, disturbi intestinali, difficoltà ad iniziare o a portare a termine una gravidanza.

I trattamenti di riferimento in questo contesto possono essere di tipo farmacologico o chirurgico. Nel primo caso, vengono impiegati farmaci sintomatici, tra cui FANS, acido tranexamico e danazolo, estroprogestinici, progestinici. Quando l'aumento delle dimensioni dell'utero è consistente e/o non si ha controllo dei sintomi con i farmaci e vi è compromissione della fertilità, si può ricorrere all'intervento chirurgico. Fino ad alcuni anni fa, veniva praticata principalmente la rimozione permanente dell'utero (isterectomia), intervento associato a rischi chirurgici e a perdita di fertilità. Più di recente, sono stati messi a punto approcci meno invasivi, tra cui gli interventi di miomectomia, di miolisi mediante radiofrequenza e di embolizzazione dell'arteria uterina.

Questi ultimi, se da un lato consentono di preservare la fertilità, dall'altro possono comportare la ricomparsa del fibroma, con tassi di recidiva diversi a seconda del tipo di intervento (pari al 15-30% a 5 anni con miomectomia, $\geq 17\%$ a 30 mesi con l'embolizzazione dell'arteria uterina). Tra le terapie farmacologiche preoperatorie per il trattamento dei fibromi uterini sintomatici, ad oggi vengono impiegati gli agonisti dell'ormone favorente il rilascio di gonadotropine (GnRH), il cui impiego può essere limitato dalla comparsa di effetti indesiderati similmenopausali (es. vampate di calore e secchezza vaginale). Ulipristal rappresenta una alternativa ed, in virtù del fatto che sembra indurre una riduzione più duratura delle dimensioni del fibroma dopo la sospensione della terapia, la CRF dopo aver valutato il farmaco nella riunione di gennaio 2015, ne aveva approvato l'inserimento nel PTR con prescrizione da parte delle U.O. di Ginecologia, per l'uso in preparazione all'intervento chirurgico programmato, in donne in età fertile con fibromi uterini sintomatici, quando lo scopo è rendere possibile l'utilizzo di tecniche meno invasive (isteroscopia o laparoscopia).

L'aggiornamento della presente scheda di valutazione è motivato della recente estensione

delle indicazioni terapeutiche di questo farmaco all'utilizzo nel trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini (G.U. n. 231 del 3 ottobre 2016) e del suo inserimento nella Nota AIFA 51 (G.U. 231 e G.U. 259 del 5 novembre 2016).

Meccanismo d'azione

Ulipristal acetato è un modulatore selettivo di sintesi del recettore del progesterone, attivo per via orale, caratterizzato da un effetto antagonista parziale tessuto-specifico nei confronti del progesterone. Un ciclo di terapia prevede l'assunzione quotidiana di una compressa da 5 mg una volta al giorno per un periodo massimo di 3 mesi. Negli studi registrativi sono state valutate efficacia e sicurezza della ripetizione del trattamento fino ad un massimo di 2 cicli nella indicazione prechirurgica e di 4 cicli nel trattamento intermittente.

Prove di efficacia

Studi registrativi

Trattamento pre-operatorio dei sintomi moderato-gravi dei fibromi uterini in donne in età riproduttiva

L'uso di ulipristal per questa indicazione terapeutica è stato approvato sulla base dei risultati di due studi clinici di fase III (PEARL I e PEARL II) [EMA EPAR Ulipristal Dicembre 2001], in doppio cieco, con disegno simile e condotti in donne con fibromi uterini sintomatici candidabili alla chirurgia stratificate in base alla razza e al livello di ematocrito. L'obiettivo del primo studio (PEARL I), che ha arruolato 242 pazienti, era dimostrare la superiorità di ulipristal verso placebo. Nel secondo studio (PEARL II), condotto su 307 donne, l'obiettivo era invece dimostrare la non inferiorità verso leuprorelina 3,75 mg. Il trattamento farmacologico veniva portato avanti per 13 settimane, dopodiché le pazienti potevano essere o meno sottoposte a intervento chirurgico. L'ultima visita di follow-up era prevista a 38 settimane.

In entrambi gli studi sono state arruolate pazienti di età compresa tra i 18 e i 50 anni, in premenopausa, con punteggio PBAC >100 dal giorno 1 al giorno 8 di mestruazione, utero di dimensioni compatibili con quelle di una donna fino alla 16° settimana di gravidanza, eleggibili a un intervento di isterectomia, miomectomia, embolizzazione della arteria uterina o ablazione

endometriale tra le settimane 13 e 14, BMI ≥ 18 e ≤ 40 kg/mq e presenza di almeno un fibroma di dimensioni ≥ 3 cm e ≤ 10 cm. Solo nel PEARL I, era richiesta come criterio aggiuntivo la presenza di anemia (Hb $\leq 10,2$ g/dL) correlata al mioma. Per questo, tutte le pazienti ricevevano una concomitante terapia a base di ferro, mentre nel PEARL II l'aggiunta di ferro era a discrezione del clinico.

Le pazienti con storia di chirurgia uterina (eccetto cesarei o conizzazione cervicale), ablazione endometriale o embolizzazione dell'arteria uterina, storia o concomitante trattamento con analoghi GnRH (ormone di rilascio delle gonadotropine) o SPRM (modulatori selettivi del recettore per il progesterone) sono state escluse (vedi Tabella 1 in Allegato).

E' stato pubblicato inoltre lo studio PEARL III [Donnez J 2014] che valuta ulipristal verso placebo, ma solo nel dosaggio non registrato da 10 mg, per cui tale studio non verrà descritto.

Descrizione degli studi registrativi

PEARL I [Donnez J 2012]

Le pazienti sono state randomizzate 2:2:1 a ricevere ulipristal 5 mg/die, ulipristal 10 mg/die o placebo. Gli esiti primari valutati mediante un'analisi ITT, erano rappresentati dalla percentuale di pazienti che ottenevano il controllo del sanguinamento (punteggio PBAC < 75 nei 28 giorni precedenti la rilevazione) e la variazione del volume del fibroma (come somma dei volumi dei singoli fibromi); entrambi gli esiti sono stati valutati dopo 13 settimane di trattamento. I principali esiti secondari erano rappresentati dalla variazione vs. basale del sanguinamento (misurato tramite PBAC), la comparsa di amenorrea, la % di pazienti con una riduzione di almeno il 25% del volume uterino e del fibroma, valutazione del dolore (tramite questionario Short-Form McGill Pain e tramite scala VAS).

Risultati (vedi Tabella 2)

Esiti primari di efficacia

Ulipristal si è dimostrato statisticamente superiore al placebo nel ridurre il sanguinamento uterino (91%-92%-19% rispettivamente con ulipristal 5 mg, 10 mg, e placebo) e le dimensioni del fibroma (-21% con ulipristal 5 mg, -12% con ulipristal 10 mg e 3% con placebo).

Esiti secondari

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattate con ulipristal ha ottenuto il controllo del sanguinamento dal giorno 8 di terapia; l'amenorrea è comparsa entro 10 giorni dall'inizio della terapia e si è osservata una riduzione ³ 25% del volume uterino e del fibroma. Non sono emerse differenze statisticamente significative tra ulipristal 5 mg e placebo sul controllo del dolore. La percentuale di pazienti che non è stata sottoposta a intervento chirurgico è stata del 58% nel braccio placebo e del 56% con ulipristal.

PEARL II [Donnez J, Tomaszewski J 2012]

Come nel PEARL I, anche in questo studio sono stati valutati 2 dosaggi di ulipristal, 5 mg/die e 10 mg/die, ma il controllo era rappresentato dalla leuprorelina 3,75mg ogni 30giorni (randomizzazione 2:2:1). L'obiettivo primario era duplice:

1. dimostrare la non inferiorità del nuovo trattamento (analisi ITT e PP) in termini di percentuale di pazienti che otteneva il controllo del sanguinamento (punteggio PBAC < 75 ;) alla settimana 13 di terapia (obiettivo di efficacia)
2. dimostrare la superiorità dell'ulipristal in termini di livelli di estradiolo e di percentuale di soggetti con vampate di calore di grado moderato o severo in corso di trattamento (obiettivo di sicurezza).

Gli esiti secondari sono gli stessi già descritti per il PEARL I.

Risultati

Esito primario di efficacia

Ulipristal (entrambi i dosaggi) è risultato non inferiore a leuprorelina. La proporzione di pazienti con riduzione del sanguinamento uterino (PBAC <75) è risultata simile con leuprorelina (89%) e con ulipristal (90-98% rispettivamente con 5 e 10 mg).

Esiti secondari

A 13 settimane, ulipristal e leuprorelina non mostrano differenze sulla riduzione del volume dei 3 fibromi più grandi e uterino e sulla presenza di sanguinamento, sul dolore e sulla qualità della vita. Con ulipristal si è ottenuto più rapidamente il controllo del sanguinamento (fino a 2 settimane prima rispetto alla leuprorelina).

Nelle pazienti che non si sono sottoposte a chirurgia (47% circa con entrambi i farmaci), l'ulipristal ha avuto un effetto più prolungato sul volume del fibroma, fino a 6 mesi dalla sospensione della terapia.

I risultati degli studi descritti sono riportati in dettaglio nelle Tabelle in allegato.

Esiti primari di sicurezza

A 13 settimane, i livelli mediani di estradiolo erano pari a 64,0 pg/ml con ulipristal 5 mg e a 60,5 pg/ml con la dose da 10 mg, mentre con la leuprorelina è stato registrato un valore mediano di 25,0 pg/ml, compatibile con quello di una donna in menopausa. Tale differenza spiega la maggiore frequenza degli effetti indesiderati simil-menopausali riscontrati nelle pazienti trattate con leuprorelina. La frequenza delle vampate di calore di grado moderato-severo è stata dell'11% con ulipristal 5 mg, del 10% con la dose da 10 mg e del 40% nelle donne trattate con leuprorelina ($p < 0,001$ per entrambi i confronti).

Trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini in donne in età riproduttiva

La registrazione di questa indicazione terapeutica è avvenuta sulla base dei risultati dello studio PEARL IV, un RCT multicentrico in doppio cieco che ha confrontato due dosaggi di ulipristal - 5 mg e 10 mg QD - somministrati fino ad un massimo di 4 cicli di 3 mesi ciascuno. [Donnez J et al. 2015, Donnez J et al. 2016] Lo studio che ha arruolato 451 pazienti con fibromi uterini sintomatici e sanguinamento rilevante (PBAC score > 100), non necessariamente anemiche, aveva l'obiettivo di dimostrare la superiorità del dosaggio più alto rispetto a quello più basso del farmaco.

L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti che raggiungeva l'amenorrea al termine del 2° ciclo di terapia; lo stesso esito è poi stato valutato dopo il termine del 4° ciclo. L'analisi è stata condotta nel full analysis set (FAS), che comprendeva tutte le pazienti randomizzate che avevano assunto almeno una dose di farmaco nel ciclo al termine del quale veniva valutato l'esito.

Tra gli esiti secondari sono stati valutati: la percentuale di pazienti in amenorrea al termine di ciascun ciclo; la percentuale di pazienti che aveva ottenuto il controllo del sanguinamento,

inteso come la assenza di episodi di sanguinamento significativo e un massimo di 8 giorni di sanguinamento negli ultimi 56 giorni del ciclo di trattamento) al termine dei 2 cicli e di ciascun ciclo; il tempo al raggiungimento dell'amenorrea; volume dei 3 fibromi più grandi e volume dell'utero.

I risultati dello studio sono riportati in dettaglio nelle tabelle in Allegato.

Risultati principali

Percentuale di pazienti che raggiungeva l'amenorrea al termine del 2° ciclo di terapia (esito primario): Il dosaggio da 10 mg è risultato superiore al dosaggio da 5 mg: dopo il 2° ciclo il 72,7% delle donne trattate con ulipristal 10mg ed il 61,9% delle donne con ulipristal 5mg è risultata in amenorrea (differenza: +10,8%, 95% CI 1,5-20,1).

Alla valutazione effettuata al completamento del 4° ciclo:

- la differenza osservata tra i 2 dosaggi di ulipristal risultava statisticamente significativa nella popolazione FAS 1, cioè nelle pazienti che avevano assunto almeno una dose di farmaco nel ciclo 1 (84% delle pazienti randomizzate);
- nelle pazienti che avevano assunto almeno 1 dose nel ciclo 4 la differenza non era, invece, più statisticamente significativa (65,8% delle pazienti randomizzate).

Il tempo mediano al raggiungimento dell'amenorrea misurato al termine del 2° ciclo era simile con i due dosaggi: 6 giorni con il dosaggio di 10 mg e 5 giorni con il dosaggio di 5 mg.

Esiti secondari

Percentuale di pazienti con controllo del sanguinamento al termine dei 2 cicli: non si sono osservate differenze statisticamente significative tra i due dosaggi di ulipristal: l'86% delle donne trattate con la dose di 10 mg e l'81,1% delle donne trattate con la dose di 5 mg aveva ottenuto dopo il 2° ciclo il controllo del sanguinamento, così come definito nello studio; differenza: +5%, 95% CI da -2,7 a +12,6.

Volume totale dei 3 fibromi più grandi al termine dei primi 2 cicli di terapia: il volume complessivo dei fibromi si è ridotto senza differenze statisticamente significative tra i dosaggi (variazione mediana rispetto al baseli-

ne: -58% con ulipristal 10 mg e -54,1% con ulipristal 5 mg).

Percentuale di pazienti con una riduzione del volume del fibroma $\geq 25\%$ al termine dei 2 cicli: l'83% delle donne trattate con il dosaggio di 10 mg e l'80,2% di quelle trattate con il dosaggio di 5 mg ha raggiunto questo esito. La differenza osservata non era statisticamente significativa (differenza: +2,8%, 95% CI da -4,8 a +10,4).

Al termine del 4° ciclo non si sono osservate differenze statisticamente significative tra i bracci per nessuno degli esiti secondari valutati.

Dati complessivi di sicurezza

Gli studi condotti in pazienti prechirurgiche hanno valutato fino ad un massimo di 2 cicli della durata di 3 mesi ciascuno di ulipristal; tra le reazioni avverse che si sono verificate con maggiore frequenza nei trattati con ulipristal compaiono mal di testa, tensione e dolore mammario.

Nel PEARL I, si è verificato 1 evento avverso rispettivamente, nel 49%, 53% e 46% delle pazienti trattate con ulipristal 5 mg, 10 mg e placebo; un evento avverso grave nel 2%, delle pazienti con ulipristal 5 o 10 mg e 6% con placebo. L'interruzione del trattamento per eventi avversi si è osservata nell'1% delle pazienti con ulipristal 5mg o 10 mg e 2% con placebo.

Nel PEARL II, è stato riportato 1 evento avverso nel 77% delle pazienti trattate con ulipristal 5 mg o 10 mg e 84% con leuprorelina; 1 evento avverso grave nel 8% delle pazienti trattate con ulipristal 5 mg, 5% con 10 mg e 6% con leuprorelina, mentre gli eventi avversi che hanno portato all'interruzione della terapia sono stati 1%, 2% e 6% rispettivamente. Tali eventi avversi non sono stati valutati da un punto di vista statistico.

In generale, l'ulipristal sembra avere un profilo di sicurezza simile a quello del placebo e più favorevole rispetto a quello della leuprorelina in termini di soppressione dei livelli di estradiolo e di sintomi menopausali.

I principali eventi avversi osservati nello studio PEARL IV (trattamento intermittente dei sintomi dei fibromi), che ha valutato fino ad un massimo di 4 cicli con 2 dosaggi di ulipristal (10 mg e 5 mg) sono stati sostanzialmente sovrapponibili

a quelli osservati negli studi precedentemente descritti.

Complessivamente, il 6,4% delle pazienti ha interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi nel periodo di osservazione dello studio.

Complessivamente sono stati segnalati 13 EA gravi considerati farmaco-correlati, di cui:

- 9 con ulipristal 5 mg [menorragia (5 casi), disturbo bipolare (1 caso), espulsione spontanea del fibroma (1 caso), dolore addominale (1 caso), mal di schiena (1 caso)];
- 4 con ulipristal 10 mg [espulsione spontanea parziale del fibroma (1 caso), espulsione spontanea del fibroma (1 caso), necrosi del fibroma (1 caso), endometriosi (1 caso)]

Poiché i progestinici hanno effetto protettivo sulla proliferazione dell'endometrio indotta dagli estrogeni, sono necessari dati di sicurezza a lungo termine per valutare l'eventuale comparsa di iperplasia endometriale e carcinoma in corso di trattamento con ulipristal.

I dati attualmente disponibili derivano dagli studi PEARL III, in cui è stata valutata unicamente la dose da 10 mg di ulipristal, non in commercio e dallo studio PEARL IV in cui è stata valutata anche la dose da 5 mg, disponibile in commercio.

Nello studio PEARL IV, la presenza di modificazioni istologiche dell'endometrio benigne indotte dal farmaco - PAEC (Progesterone Receptor Modulators Associated Endometrial Changes) - è stata osservata nel 7,8% delle pazienti del gruppo ulipristal 5 mg e nell'8,4% del gruppo 10 mg allo screening; durante il trattamento tali percentuali sono aumentate in modo dose-indipendente: dopo 2 cicli erano presenti nel 16,3% e nel 19,2% delle donne rispettivamente nel braccio 5 mg e 10 mg; dopo 4 cicli nel 16,2% e nel 10,3%, rispettivamente. Al follow up le percentuali sono ritornate a valori prossimi a quelli osservati allo screening pre-arruolamento: 9,0% e 6,3%, rispettivamente.

Durante lo studio lo spessore mediano dell'endometrio era compreso tra 7 e 8 mm; nel 7,4% delle pazienti complessivamente lo spessore ha raggiunto valori ≥ 16 mm dopo il 1° ciclo per poi tornare ai valori dello screening prearruolamento durante i cicli successivi.

La scheda tecnica dell'ulipristal 5 mg riporta che "nel 10-15% delle pazienti, ... è stato os-

servato ispessimento dell'endometrio (> 16 mm mediante ecografia o RM alla fine del trattamento) alla fine del primo ciclo di trattamento di 3 mesi. [RCP Esmya®]

Nei cicli di trattamento successivi l'ispessimento dell'endometrio è risultato meno frequente (pari al 4,9% e al 3,5% delle pazienti, rispettivamente alla fine del secondo e del quarto ciclo di trattamento). L'ispessimento dell'endometrio scompare quando il trattamento viene interrotto e i cicli mestruali riprendono”.

Commenti alle prove di efficacia

Va rilevato che gli studi disponibili per l'ulipristal sono a breve termine e riguardano una popolazione piuttosto selezionata di pazienti (es. sono state incluse poche pazienti di razza nera, solo il 10% circa, note per essere a maggior rischio di fibromi uterini; vi è una prevalenza di donne più magre e con uteri di dimensioni più piccole rispetto alla popolazione affetta nella pratica clinica da fibromi uterini. Inoltre, la selezione delle pazienti non è avvenuta tenen-

do conto della loro funzione ovulatoria, per cui la presenza del fibroma poteva non essere l'unica spiegazione del sanguinamento). Infine, nessuno degli studi disponibili ha valutato ulipristal su esiti chirurgici.

I possibili vantaggi nell'uso prechirurgico derivanti dal nuovo trattamento rispetto agli analoghi del GnRH sono costituiti dalla somministrazione per via orale, anziché sottocutanea o intramuscolo, da una minore incidenza di effetti indesiderati come vampate di calore, la riduzione della BMD, da un più rapido controllo dell'eccessivo sanguinamento e, nelle donne che non si sottopongono a intervento chirurgico, a 6 mesi dalla sospensione del farmaco, una più persistente riduzione delle dimensioni del fibroma (analisi esplorativa).

Per quanto riguarda l'uso nel trattamento intermittente, lo studio registrativo ha confrontato 2 dosaggi di ulipristal, mentre mancano studi di confronto con le altre opzioni farmacologiche disponibili (estroprogestinici, IUD al progestinico, FANS, acido tranexamico).

Sintesi delle prove di efficacia

Ulipristal è il 1° modulatore selettivo sintetico del recettore del progesterone autorizzato per il trattamento pre-operatorio e, più recentemente, per il trattamento intermittente (fino ad un massimo di 4 cicli) dei fibromi uterini sintomatici in donne in età fertile.

Nella indicazione prechirurgica, il farmaco, valutato a 13 settimane, è risultato superiore al placebo (studio PEARL I) e non inferiore alla leuprorelina (studio PEARL II) nel ridurre i principali segni e sintomi associati al fibroma uterino (sanguinamento, volume del fibroma) in donne in età fertile altamente selezionate. Fa eccezione la presenza di dolore rispetto alla quale non sembrano esserci differenze sia verso il placebo sia verso l'analogo GnRH. Mancano dati di efficacia su esiti chirurgici e in donne trattate in precedenza con agonisti del GnRH.

Nell'uso intermittente, lo studio registrativo (PEARL IV) che ha confrontato tra loro 2 dosaggi di ulipristal, 5 mg e 10 mg, ha dimostrato la superiorità del dosaggio più elevato in termini di percentuale di pazienti che raggiungevano l'amenorrea dopo il 2° ciclo; mentre non sono emerse differenze statisticamente significative

in termini di controllo del sanguinamento e riduzione delle dimensioni dei fibromi. Mancano però studi di confronto con le altre opzioni farmacologiche utilizzate nella pratica clinica per il trattamento di tale patologia.

Il profilo di sicurezza di ulipristal sembra essere simile a quello del placebo e più favorevole rispetto a quello della leuprorelina in termini di soppressione dei livelli di estradiolo, vampate di calore e ricambio osseo. Tra le reazioni avverse che si sono verificate con maggiore frequenza nelle pazienti trattate con ulipristal vi sono mal di testa, tensione e dolore mammario. Solo dati di sicurezza a lungo termine potranno chiarire il ruolo del farmaco sulla proliferazione dell'endometrio. I dati ad oggi disponibili mostrano la comparsa di alterazioni benigne e reversibili, denominate PAEC (Progesterone Receptor Modulators Associated Endometrial Changes), non associate alla comparsa di lesioni iperplastiche o neoplastiche. Secondo quanto riportato in scheda tecnica si verifica un ispessimento reversibile dell'endometrio nel 10-15% dei casi.

Costo della terapia

Principio attivo	Costo 1 confezione (comprensivo di IVA)	Costo 1 ciclo di terapia *
Leuprorelina 3,75 mg	€ 56,63	€ 169,88
Ulipristal 5 mg	€ 109,10	€ 327,30

* Un ciclo di terapia ha una durata di 3 mesi. Per leuprorelina 3,75 mg, il costo/confezione corrisponde al prezzo di acquisto a seguito di aggiudicazione della gara Intercent-ER; per ulipristal è quello riportato nella offerta inviata dalla Ditta titolare AIC alle Aziende sanitarie.

Parere della Commissione sul ruolo in terapia del farmaco

I fibromi uterini sono tumori benigni, ormono - sensibili che si possono associare a sintomi variabili come mestruazioni abbondanti e ravvicinate, dolore pelvico, difficoltà ad iniziare o a portare a termine una gravidanza. La terapia, medica o chirurgica, deve tenere conto del quadro clinico della paziente e delle implicazioni sulla fertilità. La chirurgia è riservata ai casi in cui i farmaci non riescono a controllare i segni/sintomi.

Nelle **pazienti candidabili all'intervento chirurgico**, gli analoghi delle gonadoreline (es. leuprorelina) hanno rappresentato per molto tempo lo standard di cura nella fase pre - operatoria ma possono determinare la comparsa di sintomi simil - menopausali e richiedono una somministrazione parenterale. Negli studi pubblicati ulipristal è risultato superiore al placebo e non inferiore a leuprorelina sul controllo del sanguinamento e sulla riduzione del volume del fibroma uterino. Il profilo di sicurezza di ulipristal sembra essere simile a quello del placebo e più favorevole rispetto a quello di leuprorelina in termini di soppressione dei livelli di estradiolo, vampate di calore e ricambio osseo.

Alla luce di quanto riportato sopra, e tenuto conto che l'impiego di ulipristal potrebbe consentire l'utilizzo di tecniche chirurgiche meno invasive (isteroscopia o laparoscopia), la CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento di ulipristal in PTR al fine di offrire una ulteriore opzione terapeutica in preparazione all'intervento chirurgico programmato, in donne in età fertile con fibromi uterini sintomatici. **(decisione assunta nella riunione di gennaio 2015)**

Nelle **pazienti con fibromi uterini sintomatici candidabili alla terapia farmacologica**, l'unico RCT disponibile, ha confrontato tra loro due dosaggi diversi di ulipristal (10 mg QD e 5 mg QD). Il dosaggio di 10 mg si è dimostrato più efficace del dosaggio di 5 mg nell'indurre amenorrea dopo il 2° ciclo di trattamento, ma non sono emerse differenze statisticamente significative sul controllo del sanguinamento né in termini di riduzione delle dimensioni dei fibromi; tale riduzione risulta di entità paragonabile a quella osservata per lo stesso farmaco nelle pazienti candidabili all'intervento chirurgico. Tali risultati sono stati inoltre confermati nella estensione dello studio che ne ha valutato la somministrazione per ulteriori 2 cicli.

Mancano però studi di confronto con le altre opzioni farmacologiche disponibili per il trattamento sintomatico dei fibromi (es. FANS, acido tranexamico, estroprogestinici e progestinici orali, LNG-IUD).

Tenuto conto delle prove di efficacia e sicurezza disponibili e sentiti gli specialisti ginecologi che operano nei centri individuati in regione per la prescrizione dei farmaci ricompresi nella nota AIFA 51, la CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della estensione di indicazione di ulipristal al trattamento intermittente dei fibromi uterini sintomatici ed ha individuato le pazienti candidabili al trattamento:

- 1° scelta di trattamento in donne con uno o più fibromi di cui almeno uno di dimensioni ≥ 3 cm con menometrorragia associata ad almeno una delle seguenti condizioni:
 - livelli di Hb $\leq 10,2$ g/dL;
 - distorsione della cavità uterina che impedisce l'inserimento di IUD-Levonorgestrel;
 - dolori da compressione che alterano la qualità di vita in donne non candidabili o che rifiutano la terapia chirurgica.
- 2° scelta di trattamento in donne con uno o più fibromi di dimensioni < 3 cm con menometrorragia ed Hb $\leq 10,2$ g/dLin caso di:
 - controindicazione, eventi avversi clinicamente rilevanti o fallimento di altre strategie terapeutiche mediche (LNG-IUD, estroprogestinici/progestinici orali, acido tranexamico, FANS).

La prescrizione di ulipristal deve avvenire ad opera degli specialisti ginecologi che operano nei Consultori delle Aziende USL, nelle UU.OO. e negli Ambulatori di Ginecologia delle Aziende USL e Ospedaliere della Regione Emilia Romagna e nei relativi Centri delegati, mediante il "Piano terapeutico regionale per la prescrizione di ulipristal (Nota AIFA 51)". La erogazione deve avvenire mediante la distribuzione diretta. **(decisione assunta nella riunione di gennaio 2017)**

Bibliografia di riferimento

- [Donnez J 2012] Donnez J et al. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery. *N Engl J Med* 2012;366:409-20.
- [Donnez J, Tomaszewski J 2012] Donnez J, Tomaszewski J et al. Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids. *N Engl J Med* 2012;366:421-32.
- [Donnez J 2014] Donnez J et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertility and Sterility* 2014;101:1565-69.
- [Donnez J et al 2015] Donnez J et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertility and Sterility* 2015; 103:519-27.
- [Donnez J et al 2016] Donnez J et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertility and Sterility* 2016; 105:165-73.
- [EMA EPAR Ulipristal Dicembre 2001] Assessment report Esmya (ulipristal) Procedure No. EMA/H/C/0002041//0000 15 December 2011. Disponibile on line: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002041/WC500124088.pdf (ultimo accesso gennaio 2015).
- [RCP Esmya®] Esmya®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Fonte: FarmaDati. [accesso: gennaio 2017]

Allegato

Tabella 1. Tabella PICOT di confronto fra i due studi Pearl I e Pearl II

	PEARL I <i>RCT in doppio cieco di superiorità 2:2:1; n=242</i>	PEARL II <i>RCT in doppio cieco di non inferiorità (margine assoluto:-20%); n=303</i>
P	<p><u>Principali criteri di inclusione:</u> pazienti con fibromi uterini sintomatici, premenopausa, età 18-50 anni, PBAC* >100 dal giorno 1 al giorno 8 di mestruazione, anemia (Hb ≤10,2 g/dL) correlata al mioma (PEARL 1), utero di dimensioni ≤ 16 sett. di gravidanza, eleggibili a intervento di isterectomia, miomectomia, embolizzazione arteria uterina o ablazione endometriale tra le settimane 13 e 14, BMI ≥18 e ≤40, almeno 1 fibroma ≥ 3 cm e ≤ 10 cm.</p> <p><u>Principali criteri di esclusione:</u> storia di chirurgia uterina (eccetto cesarei o conizzazione cervicale), ablazione endometriale o embolizz. arteria uterina,</p>	<p>storia o concomitante tratt. con analoghi GnRH</p>
I	<p>Ulipristal 5 mg, n=96 Ulipristal 10 mg, n= 98</p>	<p>Ulipristal 5 mg, n=98 Ulipristal 10 mg, n= 104</p>
C	<p>Placebo, n=48</p>	<p>Leuprorelina 3,75 mg (i.m.), n=101</p>
O	<p>Primari di efficacia: % di soggetti con PBAC<75, D volume del fibroma (analisi ITT) valutati alla settimana 13</p>	<p>Primari di efficacia: % di soggetti con PBAC<75, D volume del fibroma (analisi ITT) valutati alla settimana 13 Primari di sicurezza (superiorità): misurazione dei livelli di estradiolo (sett. 13), % pz con vampate di calore in corso di trattamento</p>
	<p>Esiti secondari principali di efficacia: D vs. basale sul sanguinamento (misurato tramite PBAC), comparsa di amenorrea, variazioni ≥ 25% del volume uterino e del fibroma, etc.</p>	
T	<p>13 settimane di trattamento farmacologico - dopodiché le pazienti potevano essere sottoposti a intervento Follow-up: 38 settimane</p>	

Tabella 2. Principali esiti degli studi registrativi. Studio PEARL I (tabella 2a) e PEARL II (tabella

2a	Principali esiti (a 13 settimane)	Ulipristal 10 mg	Ulipristal 5 mg	Placebo
Benefici				
	Controllo del sanguinamento (% pz con PBAC<75) (esito primario di efficacia)#	92	91	19
	Variazione del volume del fibroma (esito primario di efficacia)	-12	-21	3
	Variazione del sanguinamento (PBAC)	-326	-329	-59
	Comparsa di amenorrea (% pz)	82	73	6
	Riduzione ≤ 25% del volume del fibroma (% pz)	41	41	18
	Variazione del volume uterino	-12,1	-12	5,9
	Valutazione del dolore tramite questionario —valore mediano (Short-Form McGill Pain)	8	6,5	8,5
	Valutazione del dolore tramite scala VAS —valore mediano	39,0	49,5	39,0
# p<0,001				

2b	Principali esiti (a 13 settimane)	Ulipristal 10 mg	Ulipristal 5 mg	Leuprorelina 3,75 mg
Benefici				
	Controllo del sanguinamento (% pazienti con PBAC<75) (esito primario di efficacia)#	98	90	89
	Variazione del sanguinamento (PBAC)	-268	-268	-274
	Comparsa di amenorrea (% pz)	89	75	80
	Variazione del volume dei 3 fibromi più grandi (% pz)	-42	-36	-53
	Variazione del volume uterino	-22	-20	-47
	Valutazione del dolore tramite questionario —valore mediano (Short-Form McGill Pain)	7	9	7
	Valutazione del dolore tramite scala VAS —valore mediano	46,5	49,0	46,0
Rischi (esiti primari di sicurezza)				
	Livelli mediani di estradiolo	64,5	64	25,0
	Vampate di calore di grado moderato-severo (% pz)#	10	11	40
# p<0,001 per entrambi i confronti.				

Tabella 3. Tabella PICOT dello studio PEARL IV

PEARL IV <i>RCT in doppio cieco di superiorità. Analisi FAS. Randomizzazione 1:1; N=451</i>	
P	Principali criteri di inclusione: donne in premenopausa (età: 18-50 aa.), con almeno 1 fibroma ≥ 3 cm e nessuno >12 cm, sanguinamento rilevante [PBAC* > 100] e dimensioni uterine <16 settimane di gestazione, BMI 18-40 kg/mq, cicli mestruali regolari di 22-35 gg. con FSH ≤ 20 UI/L Principali criteri di esclusione: storia di chirurgia uterina (eccetto cesarei o conizzazione cervicale), ablazione endometriale o embolizz. arteria uterina, storia o concomitante tratt. con analoghi GnRH o SPRM, neoplasie dell'apparato riproduttivo, presenza di polipo uterino di dimensioni >2 cm.
I	Ulipristal 10 mg, n= 223
C	Ulipristal 5 mg, n= 228
O	Primario di efficacia: % di pazienti in amenorrea (=non più di 1 gg. di spotting in un intervallo di tempo di 35 gg.) al termine dei 2 cicli (dei 4 cicli nella estensione) Principali 2° di efficacia: % pz in amenorrea al termine di ciascun ciclo e negli ultimi 56 gg. di ciascun ciclo; % pz con controllo del sanguinamento (=non episodi di sanguinamento significativo e max 8 giorni di sanguinamento negli ultimi 56 gg. del ciclo di trattam.) al termine dei 2 cicli e di ciascun ciclo; tempo al raggiungimento dell'amenorrea; volume dei 3 fibromi più grandi e volume dell'utero; dolore; qualità di vita.
	sicurezza: N. e % di pz che hanno interrotto prematuramente il trattamento per motivi di sicurezza, N. e % pz che hanno segnalato EA comprese alterazioni clinicamente rilevanti della mammella o ginecol.
T	2 cicli di 3 mesi + estensione (tot. 4 cicli). Follow up finale: 3 mesi dopo il termine del 4° ciclo

Tabella 4. Principali esiti di efficacia dello studio PEARL IV (2 cicli di terapia)

	U 10 mg QD*	U 5 mg QD*
Esito primario		
% pz in amenorrea dopo i primi 2 cicli di terapia $\Delta_{U10mg \text{ vs } U5mg}$ [95%CI]	72,7%	61,9%
	+10,8% [da +1,5% a +20,1%]	
Esiti secondari (al termine dei 2 cicli)		
% pz con controllo del sanguinamento* $\Delta_{U10mg \text{ vs } U5mg}$ [95%CI]	86%	81,1%
	+5% [da -2,7 a +12,6] NS	
tempo al raggiungimento dell'amenorrea (mediano)	4-6 gg	5 gg
PBAC (Δ vs baseline, valore mediano) $\Delta_{U10mg \text{ vs } U5mg}$ [95%CI]	-110	-95
	-28 [da -65 a +6] NS	
volume totale dei 3 fibromi più grandi ($\Delta\%$ vs baseline, valore mediano) $\text{Ratio}_{U5mg/U10}$ [95%CI]	-58%	-54,1%
	0,89 [da +0,75 a 1+,07] NS	
% pz con una riduzione del volume del fibroma $\geq 25\%$ $\Delta_{U10mg \text{ vs } U5mg}$ [95%CI]	83%	80,2%
	+2,8% [da -4,8 a +10,4] NS	

*un ciclo di terapia con ulipristal ha la durata di 3 mesi. Ogni ciclo successivo deve essere iniziato alla seconda mestruazione dopo il termine del ciclo precedente. Nello studio PEARL IV sono stati valutati fino a 4 cicli.