

Ulipristal versus standaard chirurgische behandeling bij symptomatische uteriene myomen

Gepubliceerd: 20-08-2018 Laatst bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512602-26-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Evalueren van herhaalde kuren ulipristal in vergelijking met standaard chirurgische therapie bij symptomatische myomen van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata benigne, vrouwelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52721

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MYOMEX-2

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata benigne, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

myomen, vleesbomen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Myomen, Ulipristal, Verwijdering baarmoeder, Verwijdering myomen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Uitkomstmaten met betrekking tot patient:

1) Myoom-specifieke kwaliteit van leven, gemeten via de 'Uterine fibroid symptom-questionnaire' (UFS-QOL) 'symptom severity score' (SSS) 24 maanden na randomisatie

Uitkomstmaten met betrekking tot kosten (m.b.v. internet medical consumption questionnaires (iMCQ):

- 1) Directe kosten voor de gezondheidszorg
- 2) Kosten als gevolg van verlies van productiviteit (afwezigheid werk)
- 3) Kosten voor de patiënt (informele zorg, andere zorgkosten betaald door patiënt zelf)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten t.o.v. de patiënt:

1. Wat is het effect van de interventie op kwaliteit van leven, pijn, sociale participatie en seksuele functie?
2. Wat is het effect van de interventie op myoomgerelateerde klachten zoals volume reductie (UPA groep), hoeveelheid bloedverlies en Hb?
3. wat is het re-interventie ratio in beide behandel groepen en hoeveel patiënten kiezen voor een interventie na behandeling met UPA?
4. Wat is het effect op de voorkeur en tevredenheid van de patiënt?

5. Welke complicaties/bijwerkingen ontstaan er?
6. Wat is het effect van UPA-gebruik op de bloedresultaten, m.b.t. de leverfunctie?
7. Welke sub-groep(en) hebben het meeste baat binnen de onderzoekspopulatie?

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Myomen zijn de meest voorkomende goedaardige tumoren bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, en komen bij zo'n 80% van deze vrouwen voor. In 20-50% van deze gevallen geven myomen dusdanige klachten dat er een klinische interventie, zoals het verwijderen van de baarmoeder (hysterectomie), nodig is. In Nederland worden er op basis van deze indicatie zo'n 7500 hysterectomiën per jaar uitgevoerd, dit kost de gezondheidszorg zo'n 30.000.000 euro. Daarnaast gaat chirurgie gepaard met korte en lange termijn complicaties en zijn niet alle vrouwen gebaat bij een chirurgische behandeling. Een hysterectomie lost de meeste myoom gerelateerde klachten op, maar een zwangerschap is niet meer mogelijk en bovendien is er op de lange termijn kans op complicaties zoals stress-incontinentie. Uterussparende ingrepen geven kans op recidief myomen of kunnen de fertiliteit van de patiënte aantasten. Voor alle drie de myoomoperaties geldt dat ze in 1:100 van de patiënten gepaard gaan met complicaties zoals bloeding, infectie, adhaesievorming, fisteling van blaas of darmen etc.

Ulipristal Acetate (UPA) werd in 2012 geïntroduceerd als nieuwe behandel mogelijkheid voor symptomatische myomen. UPA is een selectieve progesteron receptor modulator en zorgt voor een verkleining van het myoom en daarmee een vermindering van myoom gerelateerde klachten. De effectiviteit van UPA is reeds geëvalueerd in de *PEARL* studies, waarbij het in principe onderzocht werd als voorbehandeling voor een chirurgische behandeling. Deze voorbehandeling bestond uit dagelijks een tablet van 5 mg gedurende drie maanden voorafgaand aan de operatie. Dit gaf een mediane myoom reductie van 36% (IQR 11-58%), verminderde de menstruele bloedingsklachten drastisch, en gaf daarmee een betere pre-operatieve conditie van de patiënte. Recentelijk is UPA als lange-termijn behandeling onderzocht in de PEARL III&IV studies. In totaal werden er 4 kuren van 3 maanden voorgeschreven, met tussenpozen van 2 maanden. Er zijn kwaliteit-van-leven vragenlijsten afgenomen volgens de gevalideerde *Uterine Fibroid Symptoms* questionnaire (UFS-QOL). Deze vragenlijst levert een *Symptom Severity Score* (SSS; 0-100) op, waarbij UPA een vermindering gaf in SSS van 50 naar 16 punten (70% verbetering) en

tevens een algemene Quality-of-Life (0-100) verbetering van 57 naar 84 punten (bijna 50% verbetering). Daarbij leverde het een volume reductie van de myomen op tot 65% na de vierde behandeling. Het uitblijven van de menstruatie als gevolg van UPA kwam voor bij 74%, 73% en 70% van de vrouwen na kuur 2, 3 en 4, respectievelijk. UPA werd gelanceerd als een revolutionair medicijn voor myomen, en claimt dat het een invasieve chirurgische behandeling overbodig maakt. Echter is UPA vrij prijzig en is het nooit vergeleken met andere behandelmethoden. Daarnaast zijn er enige zorgen over de lange-termijn effecten van UPA op het endometrium. Zeer recentelijk (november 2017) heeft de Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) van de European Medicines Agency (EMA) een onderzoek uitgevoerd naar ulipristal vanwege een mogelijke relatie van het middel met een zeer zeldzame vorm van leverschade: Drug Induced Liver Injury (DILI). De uiteindelijke conclusie en aanbeveling van dit onderzoek luidde dat een mogelijke relatie tussen deze DILI en ulipristal niet met zekerheid is aan te tonen, maar ook niet uit te sluiten. Daarom zijn momenteel risicoverlagende maatregelen ingesteld, om mogelijke leverschade in een zeer vroeg stadium op te sporen en via deze wijze te waarborgen dat de schade reversibel is. Deze risicoverlagende maatregelen zijn overgenomen in dit onderzoeksprotocol en terug te vinden in hoofdstuk 6.4.1 'Summary of PRAC recommendations'.

Deze studie heeft tot doel het onderzoeken van de effectiviteit en de kosten voor de gezondheidszorg van een lange-termijn behandeling met UPA in vergelijking met de standaard chirurgische behandeling voor patiënten met milde tot ernstige klachten als gevolg van myomen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512602-26-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Evalueren van herhaalde kuren ulipristal in vergelijking met standaard chirurgische therapie bij symptomatische myomen van de uterus. Dit wordt gemeten aan de hand van symptom severity scores van de Uterine Fibroid Symptoms questionnaire (UFS-QOL), een gevalideerde kwaliteit van leven vragenlijst, specifiek voor myomen. Daarnaast wordt een Kosten-Effect-Analyse uitgevoerd.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd multicenter onderzoek met een follow up van 24 maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ulipristal 5 mg dagelijks, 3-4x een kuur van 3 maanden met daartussen een stop van 2 maanden.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de patiënt zit in het invullen van vragenlijsten (baseline, 3, 6, 12, 18 en 24 maanden follow up) en de extra telefonische afspraken bij 6 en 18 maanden. In de ulipristalgroep en de myomectomie/embolisatie patiënten van de chirurgie groep zullen verder worden teruggezien bij 6 (alleen telefonisch), 12 en 24 maanden. Deze bezoeken vallen onder standaard zorg en niet extra in het kader van dit onderzoek. De patiënten in de hysterectomie groep zullen bij 6, 12, 18 en 24 maanden telefonisch worden benaderd, dit is extra in het kader van dit onderzoek.

In het kader van de recente berichten dat ulipristal mogelijk leverschade geeft zijn extra risicoverlagende maatregelen ingesteld (landelijk), deze zijn overgenomen in deze trial om de veiligheid m.b.t. deze mogelijke leverschade te kunnen waarborgen en vallen dus ook onder standaard zorg. Het gaat hier om een geschat risico van <1:95.000 patiënten. Door maandelijkse leverfunctie bepalingen wordt het risico verkleind en mogelijke schade in een zeer vroeg stadium wordt geregistreerd.

De extra belasting en de kans op risico's voor de patiënt bij deelname aan dit onderzoek zijn zeer laag. Beide behandelstrategieën worden in de Nederland al toegepast en zijn in wetenschappelijk onderzoek getest op veiligheid.

Belangrijk hierbij is dat beide behandelingen in Nederland geïndiceerd zijn, maar dat ze nog nooit met elkaar vergeleken zijn. Er is dus weinig extra belasting m.b.t. deze studie, want ook buiten studieverband gaan beide behandelingen gepaard met veel controles en in het geval van ulipristal: bloedonderzoek. Bij loting voor medicamenteuze behandeling met ulipristal is het mogelijk dat deze patiënten geen operatie met alle mogelijke risico's hoeven te ondergaan. Andersom is behandeling met ulipristal ook niet risicoloos. Voor een uitgebreide risico analyse over behandeling met ulipristal t.o.v. chirurgie verwijzen we graag naar het onderzoeksprotocol, hoofdstuk 13 *Structured Risk Analysis*.

Een uitgebreid schema over welke afspraken/handelingen onder standaard zorg vallen en welke afspraken extra zijn in het kader van deze studie hebben we toegevoegd in de Patiënt informatie folder en staat verder uitgebreid beschreven in hoofdstuk 8: Methods.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Pre-menopauzale vrouwen met een of meerdere symptomatische myomen die een van de volgende (minimaal invasieve) chirurgische behandelingen behoeven: embolisatie van de arteria uterina, verwijderen myoom, of verwijderen baarmoeder.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- asymptomatische myomen
- Zwangerschap of onwil om te starten met anticonceptie
- verdenking op maligniteit
- Huidig gebruik van Ulipristal
- Contra-indicatie voor het gebruik van Ulipristal:
 - o In de voorgeschiedenis of momenteel bekend met leveraandoeningen

of een verminderde leverfunctie;

- o Transaminases (alanine transaminase (ALAT) of aspartate aminotransferase (ASAT) en/of totaal bilirubine is 2x zo hoog als de normaal waarde (gemeten binnen een maand voorafgaande aan inclusie).
- o Huidig gebruik van medicatie dat interacties heeft met Ulipristal:
 - * Matige CYP3A4 inhibitoren (bijv. erythromycine, grapefruitsap, verapamil)
 - * Sterke CYP3A4 inhibitoren (bijv. ketoconazol, ritonavir, nefazodon, itraconazol, clarithromycine)
 - * Sterke CYP3A4 inductor (e.g. rifampicine, carbamazepine, phenytoine, phenobarbital, St. Janskruid, efavirenz)
- Niet mogelijk of bereid tot geschreven informed consent.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	13-12-2018
Aantal proefpersonen:	164
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Esmya
Generieke naam:	Ulipristal acetaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register

CTIS

EudraCT

Ander register

CCMO

ID

CTIS2024-512602-26-00

EUCTR2017-005120-16-NL

Nederlands Trial Register: 6860

NL62638.029.18