

2017.1.8



LIBERTAS
JUSTITIA
VERITAS

Long-term medical treatment of uterine leiomyoma

고려대학교
박현태

CASE 1

- 51 yr-old
- Para 2
- Known Myoma, anemia (Hb 6.5g/dL)
- Symptoms & anemia (+),
→ hysterectomy 원하지 않음

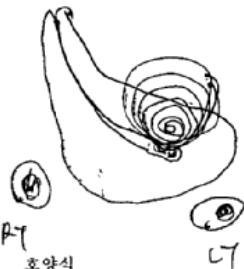
US

Date: 2014. 4. 2.
 Age: 51
 Hospital No.: 1828062

UTERUS: AV, 8.5 x 4.9 cm
 EM 11 mm (MED #16)
 ADNEXA: RL
 Lt. > visible
 CUL-DE-SAC: N-C
 OTHERS:

* Ant 2.3 x 3.0 cm (EM 2.4)
 * heterogeneous pattern of
 UT
 * EM w mixed echogenic pattern

IMPRESSION: M UT
 r/o EM path.
 FOLLOW-UP: r/o adenomyosis



고려대학교의료원 세 호양식

Sonography by

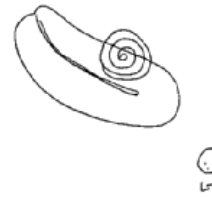
박지영/1+5월 EM

Date: 2015. 4. 22
 Age: 51
 Hospital No.: 1828062

UTERUS: AV 5.7 x 3.6 cm
 EM 0.52 cm
 ADNEXA: RL. Ill-defined
 Lt. free
 CUL-DE-SAC: n-
 OTHERS:

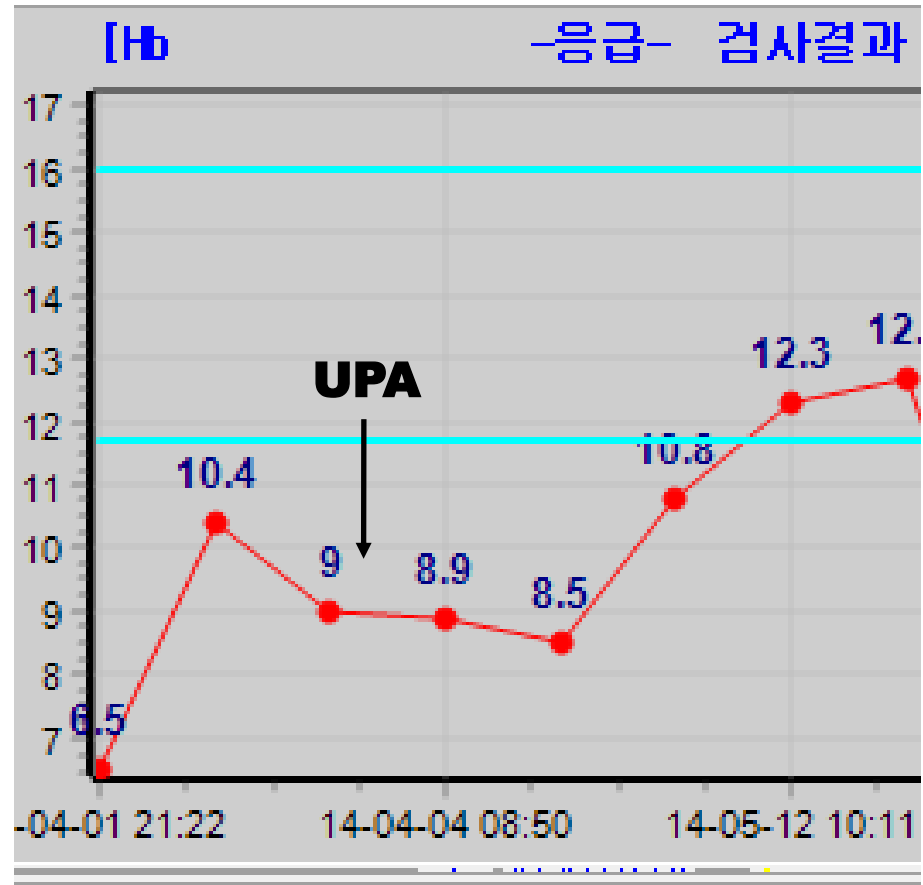
* Ant 2.7 x 2.4 cm H UT
 * heterogeneous UT

IMPRESSION: M UT (size decreased)
 r/o adenomyosis
 FOLLOW-UP:



Sonography by

박지영/1+5월 EM



CASE 2

- 41 yr-old
- Unmarried 178cm, 88kg
- Myomectomy, Endometrioma op Hx(+)
- Known Myoma, anemia Symptoms & anemia (+),
→ op 원하지 않음

2 cycles

UTERUS: AV 9.4 x 5.4 cm
EM 0.54 cm

* Flnt 4.5 x 2.4 cm
1.3 x 0.99 cm
post 2.6 x 2.2 cm
1.4 x 1.5 cm
Fundus 2.7 x 2.3 cm

myoma

ADNEXA: Rt. 1.9 x 1.4 cm
hypoechoic cyst

Lt. 1.9 x 1.5 cm hypoechoic cyst

CUL-DE-SAC:

OTHERS:

n-s

IMPRESSION: HUT (size increased)
BOTN ov cyst (R/O functional)

FOLLOW-UP:

UTERUS: AV: 9.2 x 7.0 cm
Em: 0.63 cm

* heterogeneous UT

* Ant. 3.5 x 2.2 cm
1.5 x 1.1 cm
post. 2.4 x 1.7 cm
1.6 x 1.3 cm

myoma

ADNEXA: Rt. free

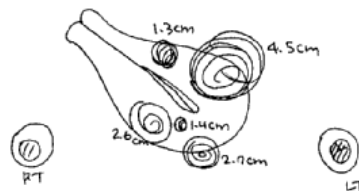
Lt. 1.6 x 1.4 cm hypoechoic cyst

CUL-DE-SAC: N-S

OTHERS:

IMPRESSION: R/O Adenomyosis
M-UT (size decreased)
Lt. ovarian cyst (R/O functional cyst)

FOLLOW-UP:





MMAS (Menorrhagia Multi-Attribute Scale)

51.4

72.4

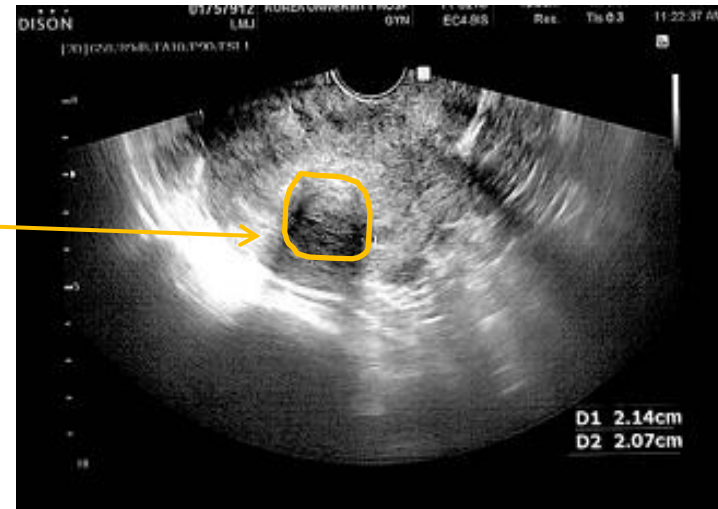
항 목	점수
1. 활동성(Practical difficulties)	
1-1. 나는 예상보다 생리량이 많지 않아 별도의 예방 조치가 필요하지 않고 활동하는데 전혀 문제가 없다.	14.0
1-2. 나는 여분의 생리대는 가지고 다니지만 다른 예방 조치는 하지 않는다.	9.4
1-3. 나는 생리 중 흐름 위험이 있어 여분의 생리대와 옷을 가지고 다닌다.	3.1
1-4. 나는 생리 중 침대를 적실 정도로 심하게 흘러 화장실이 가까운 곳에서만 있다.	0
2. 사회 활동(social life)	
2-1. 나는 생리 중에도 평소처럼 나의 삶을 즐길 수 있으며 전혀 영향을 받지 않는다.	10.0
2-2. 나는 생리 중에 영향을 조금 받기 때문에 계획이나 약속을 변경하기도 있다.	6.7
2-3. 나는 생리 중에 영향을 많이 받아서 생리 중에는 어떠한 계획도 거의 세우지 못한다.	2.7
2-4. 나는 생리 중에는 아무 것도 할 수 없을 정도로 심각한 영향을 받는다.	0
3. 정신 건강(Psychologic health)	
3-1. 나는 생리 중에 걱정이 없으며 평소와 다름없다.	14.0
3-2. 나는 생리 중에 약간의 불안과 염려를 느낀다.	8.4
3-3. 나는 생리 중에 자주 기분이 우울해지며 어떻게 대처해야 할지 걱정한다.	2.9
3-4. 나는 생리 중에 우울감을 느끼며 대처하기 힘들다.	0
4. 육체 건강(Physical health and wellbeing)	
4-1. 나는 생리 중에 편안하고 나의 건강에 대해 전혀 걱정하지 않는다.	21.0
4-2. 나는 생리 중에 대부분 편안하지만 나의 건강에 대해 약간 걱정한다.	14.9
4-3. 나는 생리 중에 자주 피곤하고 특별히 편안함을 느끼지 못하며 건강에 대해 걱정한다.	4.2
4-4. 나는 생리 중에 매우 피곤하고 전혀 편안함을 느끼지 못하며 나의 건강에 대해 심각하게 걱정한다.	0
5. 직장/일상 생활(Work/daily routine)	
5-1. 생리 중에 나의 직장생활이나 일상생활에 어려움은 전혀 없다.	18.0
5-2. 생리 중에 가끔 나의 직장생활이나 일상생활을 방해 받는다.	11.3
5-3. 생리 중에 자주 나의 직장생활이나 일상생활을 방해 받는다.	4.1
5-4. 생리 중에 나의 직장생활이나 일상생활에 있어서 심각한 어려움이 있다.	0
6. 가정생활/대인 관계(Family life/relationships)	
6-1. 나는 생리 중에 나의 가정생활이나 대인관계에 영향을 받지 않는다.	23.0
6-2. 나는 생리 중에 나의 가정생활이나 대인관계에 약간의 스트레스를 받는다.	14.0
6-3. 나는 생리 중에 나의 가정생활이나 대인관계에 많은 어려움을 겪는다.	5.3
6-4. 나는 생리 중에 나의 가정생활이나 대인관계에 심각한 방해를 받는다.	0

항 목	점수
1. 활동성(Practical difficulties)	
1-1. 나는 예상보다 생리량이 많지 않아 별도의 예방 조치가 필요하지 않고 활동하는데 전혀 문제가 없다.	14.0
1-2. 나는 여분의 생리대는 가지고 다니지만 다른 예방 조치는 하지 않는다.	9.4
1-3. 나는 생리 중 흐름 위험이 있어 여분의 생리대와 옷을 가지고 다닌다.	3.1
1-4. 나는 생리 중 침대를 적실 정도로 심하게 흘러 화장실이 가까운 곳에서만 있다.	0
2. 사회 활동(social life)	
2-1. 나는 생리 중에도 평소처럼 나의 삶을 즐길 수 있으며 전혀 영향을 받지 않는다.	10.0
2-2. 나는 생리 중에 영향을 조금 받기 때문에 계획이나 약속을 변경하기도 있다.	6.7
2-3. 나는 생리 중에 영향을 많이 받아서 생리 중에는 어떠한 계획도 거의 세우지 못한다.	2.7
2-4. 나는 생리 중에는 아무 것도 할 수 없을 정도로 심각한 영향을 받는다.	0
3. 정신 건강(Psychologic health)	
3-1. 나는 생리 중에 걱정이 없으며 평소와 다름없다.	14.0
3-2. 나는 생리 중에 약간의 불안과 염려를 느낀다.	8.4
3-3. 나는 생리 중에 자주 기분이 우울해지며 어떻게 대처해야 할지 걱정한다.	2.9
3-4. 나는 생리 중에 우울감을 느끼며 대처하기 힘들다.	0
4. 육체 건강(Physical health and wellbeing)	
4-1. 나는 생리 중에 편안하고 나의 건강에 대해 전혀 걱정하지 않는다.	21.0
4-2. 나는 생리 중에 대부분 편안하지만 나의 건강에 대해 약간 걱정한다.	14.9
4-3. 나는 생리 중에 자주 피곤하고 특별히 편안함을 느끼지 못하며 건강에 대해 걱정한다.	4.2
4-4. 나는 생리 중에 매우 피곤하고 전혀 편안함을 느끼지 못하며 나의 건강에 대해 심각하게 걱정한다.	0
5. 직장/일상 생활(Work/daily routine)	
5-1. 생리 중에 나의 직장생활이나 일상생활에 어려움은 전혀 없다.	18.0
5-2. 생리 중에 가끔 나의 직장생활이나 일상생활을 방해 받는다.	11.3
5-3. 생리 중에 자주 나의 직장생활이나 일상생활을 방해 받는다.	4.1
5-4. 생리 중에 나의 직장생활이나 일상생활에 있어서 심각한 어려움이 있다.	0
6. 가정생활/대인 관계(Family life/relationships)	
6-1. 나는 생리 중에 나의 가정생활이나 대인관계에 영향을 받지 않는다.	23.0
6-2. 나는 생리 중에 나의 가정생활이나 대인관계에 약간의 스트레스를 받는다.	14.0
6-3. 나는 생리 중에 나의 가정생활이나 대인관계에 많은 어려움을 겪는다.	5.3
6-4. 나는 생리 중에 나의 가정생활이나 대인관계에 심각한 방해를 받는다.	0



CASE 3

- 44 yr-old
 - Anemia, HMB, leiomyoma
 - Op 권유 받음
- op 원하지 않음



CASE 4

- 36yr-old
- Myomectomy, Endometrioma op Hx(+)
- Known Myoma, anemia Symptoms & anemia (+),
→ op 원하지 않음



Date: 2014. 11. 12
Name: [REDACTED]
Age: 36
Hospital No.: 184 16 88

UTERUS: AV 8.8 x 6.9 cm * post. 7.3 x 4.7 cm
Em 0.6 cm 2.4 x 2.3 cm) myoma
ADNEXA: Rt.
Lt. > free
CUL-DE-SAC: > N-S
OTHERS:

IMPRESSION: M UT
FOLLOW-UP:

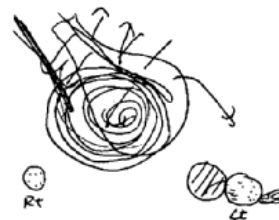


Sonographyed by R2166 / H1666

Date: 2016. 05. 04
Name: [REDACTED]
Age: 37
Hospital No.: 01841688

UTERUS: AV: 9.2 x 6.9 cm * post. 6.5 x 4.5 cm myoma
Em: 0.3 cm (Em 0.3 x 0.5 cm)
ADNEXA: Rt. free
Lt. 4.5 x 2.3 cm septated hypoechoic cyst
3.4 x 3.3 cm homogenous cyst
CUL-DE-SAC: 1.9 x 1.8 cm heterogeneous lesion next to ovary
OTHERS: N-S

IMPRESSION: M-UT (SL increased)
Lt. ovarian cyst (R10 cystadenoma)
(R10 Endometrioma)
FOLLOW-UP: Lt. Adn. mass



Sonographyed by R2166 / R2166 / PF-03366



CASE 5

- 52 yr-old
- P(2)
- Submucosal myoma, HMB, anemia
- op 원하지 않음

Date: 2016.1.18
Name: 옥경희
Age: 52
Hospital No.: 1546029

UTERUS: PV 11.3x6.2cm *Heterogeneous UT*
Em 5.33cm
ADNEXA: Rt. free
Lt. 3.7x3.5cm hypoechoic cyst.
CUL-DE-SAC: >N-S
OTHERS:

IMPRESSION: 1) Submucosal M UT
FOLLOW-UP: 2) No Adenomyosis
3) Lt. ov cyst (No cystadenoma)

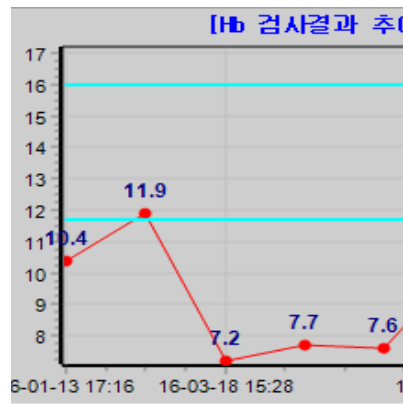


Sonography by 김정은/안영
박.복원태



IMPRESSION: Aborted Myoma
Rto Adenomyosis

FOLLOW-UP:



Type	Treatment course 1			
	ulipristal acetate 5 mg (N = 230)		ulipristal acetate 10 mg (N = 221)	
	N	%	N	%
On-treatment AE leading to study withdrawal ^a	6	2.6	7	3.2
Off-treatment AE leading to study withdrawal ^b	2	0.9	1	0.5
At least one on-treatment AE ^a	102	44.3	98	44.3
Headache	21	9.1	23	10.4
Hot flush	13	5.7	15	6.8
Breast pain/tenderness/discomfort	7	3.0	5	2.3
Influenza	9	3.9	8	3.6
Nasopharyngitis	2	0.9	8	3.6
Nausea	8	3.5	4	1.8
Fatigue	3	1.3	7	3.2
At least one off-treatment AE ^b	37	16.1	42	19.0
Headache	6	2.6	8	3.6
At least one on-treatment SAE ^a	3	1.3	3	1.4
Anemia	1	0.4	0	0
Arteriospasm coronary	0	0	1	0.5
Tinnitus	0	0	1	0.5
Cholelithiasis	0	0	1	0.5
Periarthritis	1	0.4	0	0
Bipolar disorder (same subject)	1	0.4	0	0
Breast cancer	0	0	0	0
Menorrhagia	0	0	0	0
At least one off-treatment SAE ^b	5	2.2	3	1.4
Menorrhagia	4	1.7	0	0
Castleman's disease	1	0.4	0	0
Partial expulsion of uterine myoma	0	0	1	0.5
Small intestinal obstruction	0	0	1	0.5
Carpal tunnel syndrome	0	0	1	0.5
Endometrial adenocarcinoma ^c	0	0	0	0

update

Indication: 가임기 성인 여성에서 중등도-중증 증상을 가진 자궁근종 환자의 수술전 치료
가임기 성인 여성에서 중등도-중증 증상을 가진 자궁근종 환자의 간헐적인 치료
(2015년 8월 28일 허가 승인 및 급여 확대)

용량용법 : 1일 1회 1정(5mg)을 매 투여기마다 3개월까지 연속하여 경구투여 한다. 투여는 반드시 월경이 있을 때 시작되어야 한다.

첫 번째 투여기는 월경 첫 주에 시작되어야 한다.

재 투여기는 이전의 투여기가 완료된 후 첫 번째 월경을 온전히 지내고 두 번째 월경의 첫 주 중에 되도록 빨리 시작되어야 한다.

간헐적인 치료라 함은 약을 복용하지 않는 휴약기가 반드시 필요함을 뜻하므로 이에 주의하여 투여한다. 반복치료는 4회의 간헐적인 투여기까지 연구되었다.

금기: 이약의 주성분인 올리프리스탈아세테이트나 다른 첨가제에 과민증이 있는자, 임산부, 수유부, 부인과 암환자(자궁, 자궁경부, 난소,유방), 자궁근종이 아닌 다른 원인 혹은 병인학적으로 밝혀지지 않은 이유로 인한 성기출혈환자.

2016 상반기 조정금액 순위

○조정금액 상위 100위 (단위 : 만원)				
연도	종별	약품명	금액	순위
2016	상급종병	아일리아주사	21,285	1
2016	상급종병	엑스탄디연질캡슐	20,645	2
2016	상급종병	루센티스주10mg/ml	20,470	3
2016	상급종병	듀켄바이오 에프디지-10	19,383	4
2016	상급종병	암비솜주사	14,859	5
2016	상급종병	해동에프디지주사액	14,127	6
2016	상급종병	넥사바200밀리그램	14,113	7
2016	상급종병	비리어드정	12,246	8
2016	상급종병	이니시아정	12,133	9
2016	상급종병	맵테라주	11,588	10

보험인정기준

INISIA®: 보험인정기준

허가사항 범위내 인정

Indication : 가임기 성인여성에서 중등도-중증증상을 가진 자궁근종환자의 수술전 치료
or 간헐적 치료

상병코드 : D25(자궁의 평활근종)

D250 자궁의 점막하 평활근종, D251 자궁의 벽내 평활근종,
D252 자궁의 장막하 평활근종, D259 상세불명의 자궁의 평활근종

종합병원급: 2가지이상 증상 (bleeding and pain)을 서술형기재(Pad수 또는 통증정도)

병원 및 의원급: 근종크기 5cm이상 and Hb 10미만

48세이상은 FSH검사후 폐경전 확인

자궁근종증상 예시

● 출혈 관련

- ☐ 패드를 두개 이상 혹은 산모형 패드등을 해야 할 정도의 하혈
- ☐ 한시간 패드 한 개 이상 소모하는 하혈이 수시간 지속
- ☐ 자다 일어나서 패드를 갈아야 할 정도의 하혈
- ☐ 일주일 이상 지속되는 생리
- ☐ 부정출혈로 흰바지를 못입을 정도의 상태로 일상생활 불편 호소.
- ☐ 피곤하거나 숨이 차는 등의 빈혈증세를 나타냄.
- ☐ 생리주기외 지속적인 부정출혈 발생으로 패드 지속 사용.
- ☐ 기타(서술형):

● 통증 관련

- ☐ 생리통으로 인해 일어서지 못할 정도의 고통 호소.
- ☐ 출혈과 생리통이 동시 발생하며 지속적인 고통을 호소.
- ☐ 생리기간외 통증이 지속적으로 발생하여 진통제 지속 복용중
- ☐ 하복부 통증이 지속적으로 발생하여 일상생활 불가할 정도의 고통 호소.
- ☐ 근종에 의한 통증이 밤에도 지속이 되어 수면이 어려운 불편함 호소
- ☐ 골반통증이 심한 상태를 호소함
- ☐ 복부의 급성통증이 발생하여 심한 고통 호소
- ☐ 부부관계시 통증을 지속적으로 호소.
- ☐ 기타(서술형):

● 기타 증상

- ☐ 근종으로 인해 1일 5회이상의 빈뇨로 불편 호소
- ☐ 골반이 압박되어 있는 상태로 골반압박감 증상 호소.
- ☐ 근종으로 인한 자궁왜곡으로 불임상태 지속됨.
- ☐ 근종으로 인해 수술이 요구되나 환자는 자궁보존을 통한 임신능력 유지 원함.
- ☐ 근종으로 인한 변비가 지속적으로 발생.
- ☐ 근종으로 인한 배변장애가 지속적으로 발생
- ☐ 기타(서술형):

Potential mechanisms

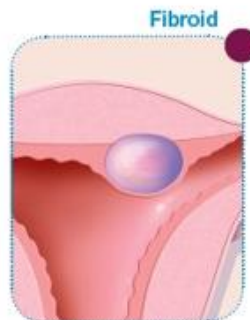
acts at the hypothalamus-pituitary level:

inhibits ovulation while maintaining mid-follicular phase levels of oestradiol¹³



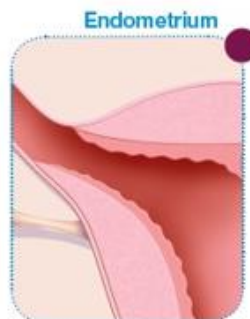
has a direct action on fibroids,

reducing their size through the inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis¹⁰



exerts a direct effect on the endometrium

and rapidly stops bleeding, inducing benign and reversible changes in the endometrial tissue termed "Progesterone-Receptor Modulator-Associated Endometrial Changes" (PAEC)^{9,10}



Featured indication

Pre-operative treatment of moderate to severe symptoms of uterine fibroids in adult women of reproductive age

Mechanism of action

Selective progesterone-receptor modulator

Dosage and administration

Route of administration	Oral
Dose	5 mg
Frequency of administration	Once daily for up to 3 months

Pharmacokinetic profile (oral administration of a single 5 mg dose) in the fasted state. All values are means, unless stated otherwise

Peak plasma concentration (C_{max})	23.5 ng/mL
Median time to C_{max}	≈1 h
Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	61.3 ng • h/mL
Clearance	≈100 L/h
Terminal elimination half-life	≈38 h

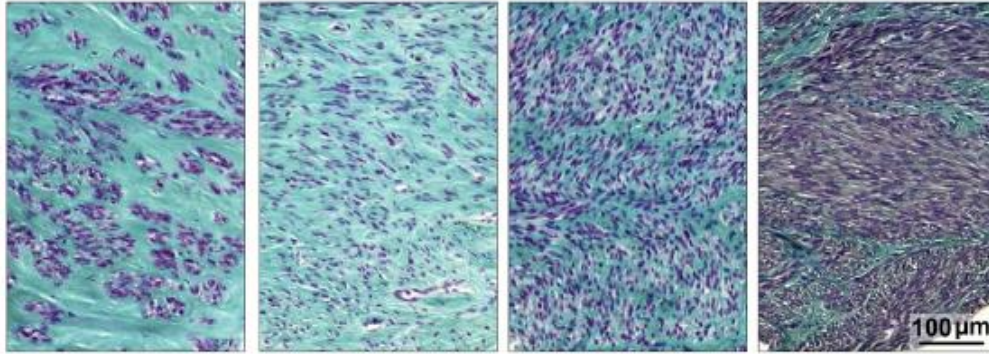
Most frequent adverse events

Amenorrhoea, endometrial thickening, headache

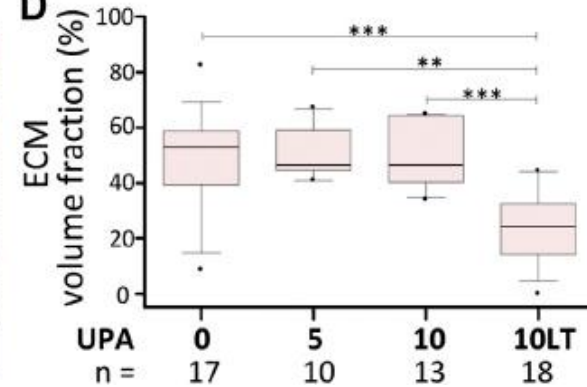
In-vivo mechanisms of UPA

C

Masson's green tri.

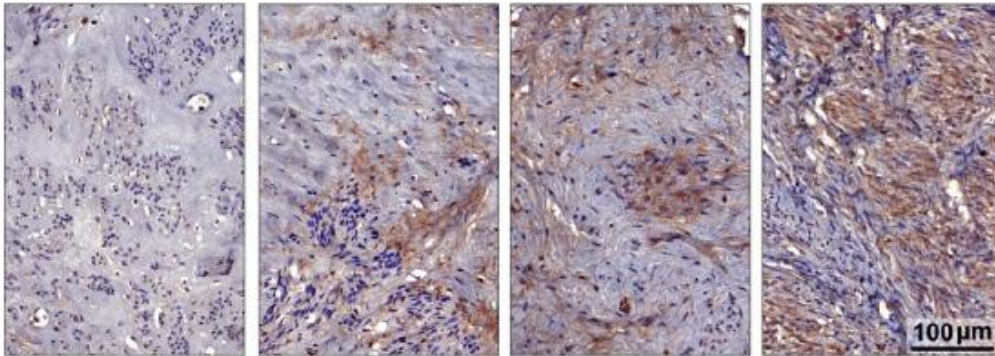


D

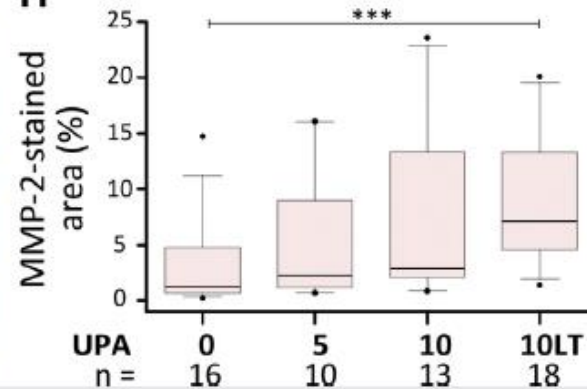


G

MMP-2



H



주의점

Contraception

COC, P-IUD not recommended

non hormonal contraceptive method is recommended

Renal impairment, hepatic impairment

not recommended

Tablets may be taken with or without food.

asthma insufficiently controlled by oral glucocorticoids is not recommended.

주의점

CYP3A4 inhibitors, inducers

erythromycin, ketoconazole, ritonavir, nefazodone
rifampicin, carbamazepine, phenytoin, dexamethasone

CYP3A4 Inhibitors

Amiodarone	Imatinib
Amprenavir	Indinavir
Aprepitant	Isoniazid
Atazanavir	Itraconazole
Chloramphenicol	Ketoconazole
Clarithromycin	Lapatinib
Conivaptan	Miconazole
Cyclosporine	Nefazodone
Darunavir	Nelfinavir
Dasatinib	Posaconazole
Delavirdine	Ritonavir
Diltiazem	Quinupristin
Erythromycin	Saquinavir
Fluconazole	Tamoxifen
Fluoxetine	Telithromycin
Fluvoxamine	Troleandomycin
Fosamprenavir	Verapamil
Grapefruit juice	Voriconazole

CYP3A4 Inducers

Aminoglutethimide	Nevirapine
Bexarotene	Oxcarbazepine
Bosentan	Phenobarbital
Carbamazepine	Phenytoin
Dexamethasone	Primidone
Efavirenz	Rifabutin
Fosphenytoin	Rifampin
Griseofulvin	Rifapentine
Modafinil	St. John's wort
Nafcillin	

Adverse reactions

Adverse reactions		
Very common	Common	Uncommon
	Emotional disorder	Anxiety
	Headache*	Dizziness
	Vertigo	
		Epistaxis
	Abdominal pain Nausea	Dyspepsia Dry mouth Flatulence Constipation
	Acne Hyperhidrosis	Skin lesion
	Musculoskeletal pain	Back pain
		Urinary incontinence
Amenorrhea Endometrial thickening* Hot flush*	Uterine haemorrhage* Ovarian cyst* Breast tenderness/pain-Pelvic pain	Metrorrhagia Ovarian cyst ruptured Genital discharge Breast swelling Breast discomfort
	Oedema Fatigue	Asthenia
	Blood cholesterol increased	Blood triglycerides increased Weight increased

Adverse reactions



요기니 2016.03.03 23:45

지금 복용중인데.. 저는 복용중 무월경 체중증가 냉증가.. 이정도증상을 겪고있습니다 복용후에 후기 올리도록할게요.. 잘보고갑니다~~



맹구리 2016.03.04 05:52

저도 분비물이 많아져서 물어보니 근종 위치가 안좋아서 그런거라고 하더라구요 그리고 살은 진짜 많이 찼어요 근데 이게 빈혈수치 올려야한다는 핑계로 잘 먹어 그런지 약 때문인지 좀 모호해서요 ㅎㅎㅎㅎ



러너 2016.03.04 21:08

저도 얼마전에 3달 복용 끝났어요.. 근종 크기는 그대로입니다. 더 커지지 않았다는거에 만족을 해야 되는건지.. 안면 홍조와 불면이 좀 있었어요. 냉도 좀 있었어요



비타 2016.03.05 13:50

저는 일년전쯤에 3개월 먹었는데 초반에 얼굴여드름 나다가 없어졌고 복용후 체중증가했어요.



대박이여오라 2016.03.05 19:26

냉이 많고..살이 찌더라구요..두통도 있네요..
복용중에도 정상생리했고..양은 적었어요..
담주면 3개월째 되네요..
작은 근종들이 있는데 중간 점검해보니 반응은 좋은편이에요..



까칠해지자 2016.03.23 18:51

저도 3개월 먹었는데 먹은 일주일후부터 두드러기가 온몸에 났어요. 열도 오르락 내리락.너무너무 가렵고 밤새 온몸을 뽁뽁 긁어서 상처고 나고. 산부인과에서는 이니시아 부작용이 아니라고 했지만 그당시 먹은약은 그거뿐이었고 피부과에서도 약물 부작용이 맞다고 했으며 알레르기 피검사도 음식에 대한건 반응 없었어요. 근종 크기는 줄었지만 지금은 다시 커졌고 갱수도 늘었어요.

임상연구

	PEARL I	PEARL II	PEARL III	PEARL IV
	UPA & Placebo	UPA & GnRH depot	UPA	UPA
duration	12wks	12wks	12wks + extension	4 course of 12wks
주목적	Bleeding control Fibroids volume	Bleeding control	Amenorrhea	Amenorrhea
부목적	Amenorrhea Anemia Pain QOL tolerability	Amenorrhea volume Anemia Pain QOL tolerability	Fibroids volume Pain QOL	Fibroids volume Pain QOL

PEARL IV: Inclusion criteria

☐ Premenopausal women with uterine fibroids
3 to 12 cm

☐ Excessive uterine bleeding
PBAC > 100 during menses

Anemia & eligibility for surgery not mandatory

PEARL IV (Long-term medical management)

4 Courses of 12 weeks of UPA

Patients with menorrhagia due to uterine fibroids

UPA 12 weeks

UPA

UPA

UPA

UPA

PEARL IV - Part I

PEARL IV - Part II



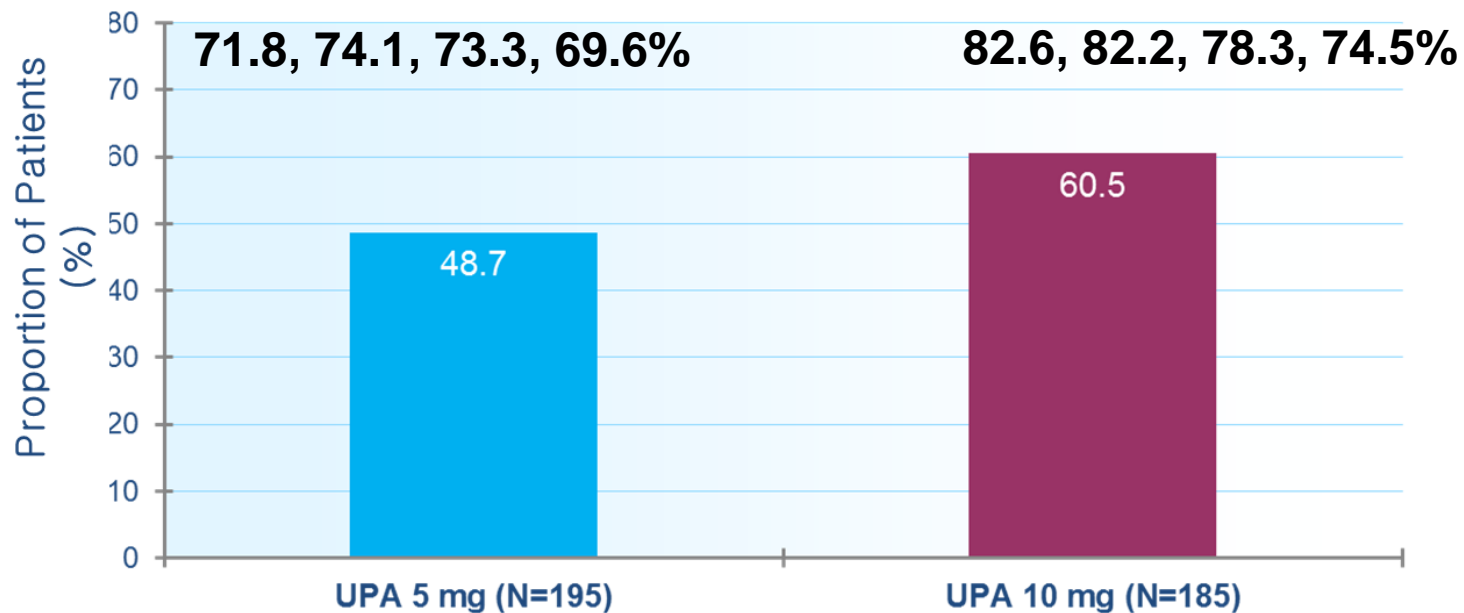
UPA 5 mg or 10 mg (double blind)



Menses

무월경

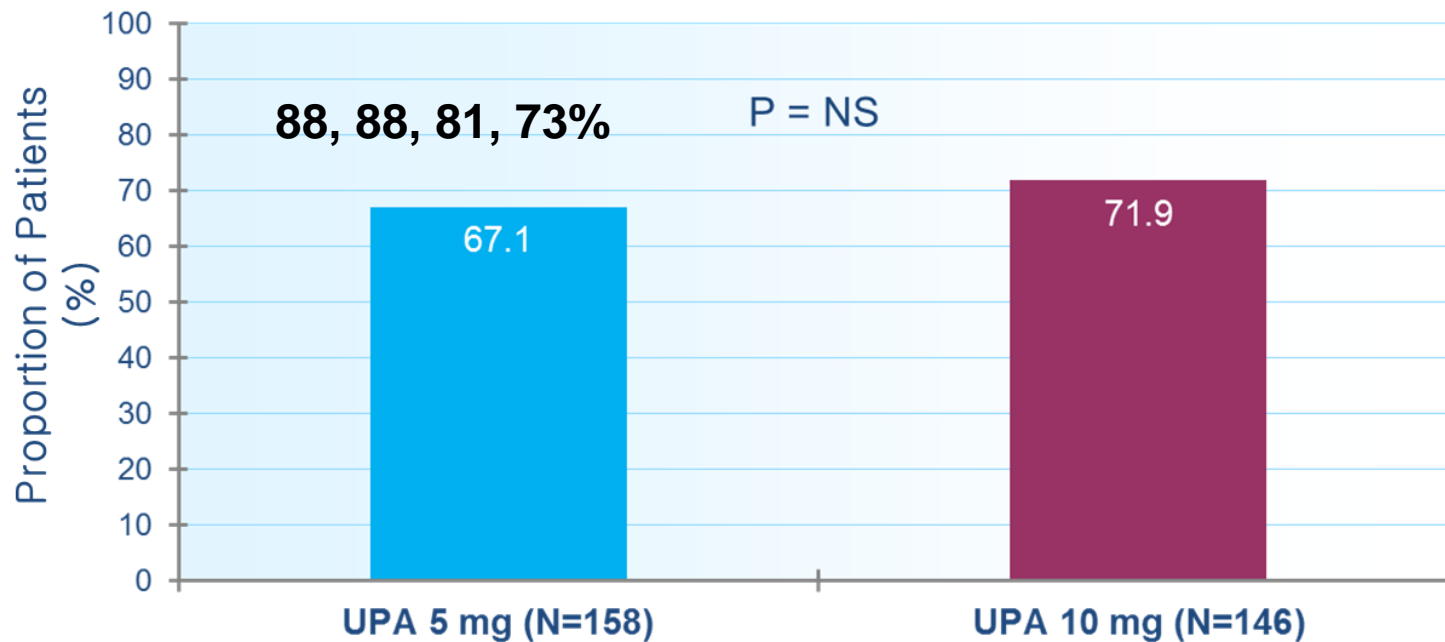
Amenorrhoea* = no more than one day of spotting within a 35-day interval



* Patients in amenorrhoea at the end of each treatment course

Bleeding control

Bleeding control * = no episodes of heavy bleeding and a maximum of 8 days of bleeding (not including days of spotting) during the last 56 days of a treatment



* Patients with bleeding control at the end of each treatment course

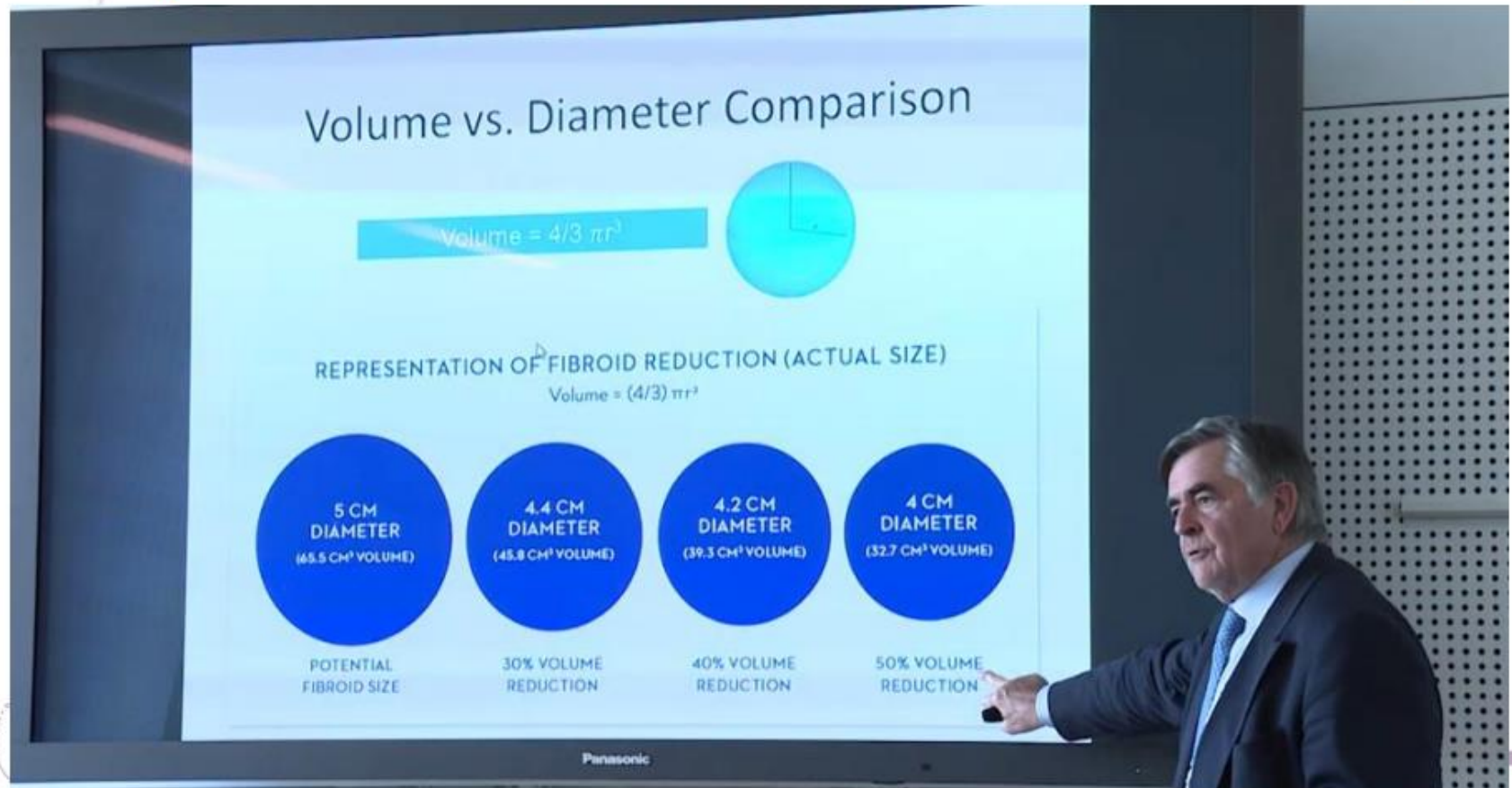
PBAC score

	mean(median)	change from baseline
Baseline	300.2(224)	
1 st cycle	222.3(122.5)	-87
2 nd cycle	167.6(92)	-95
4 th cycle	139.7(77.5)	-118

Is UPA effective in reducing size?

Volume Vs diameter

1. Volume reduction versus diameter reduction



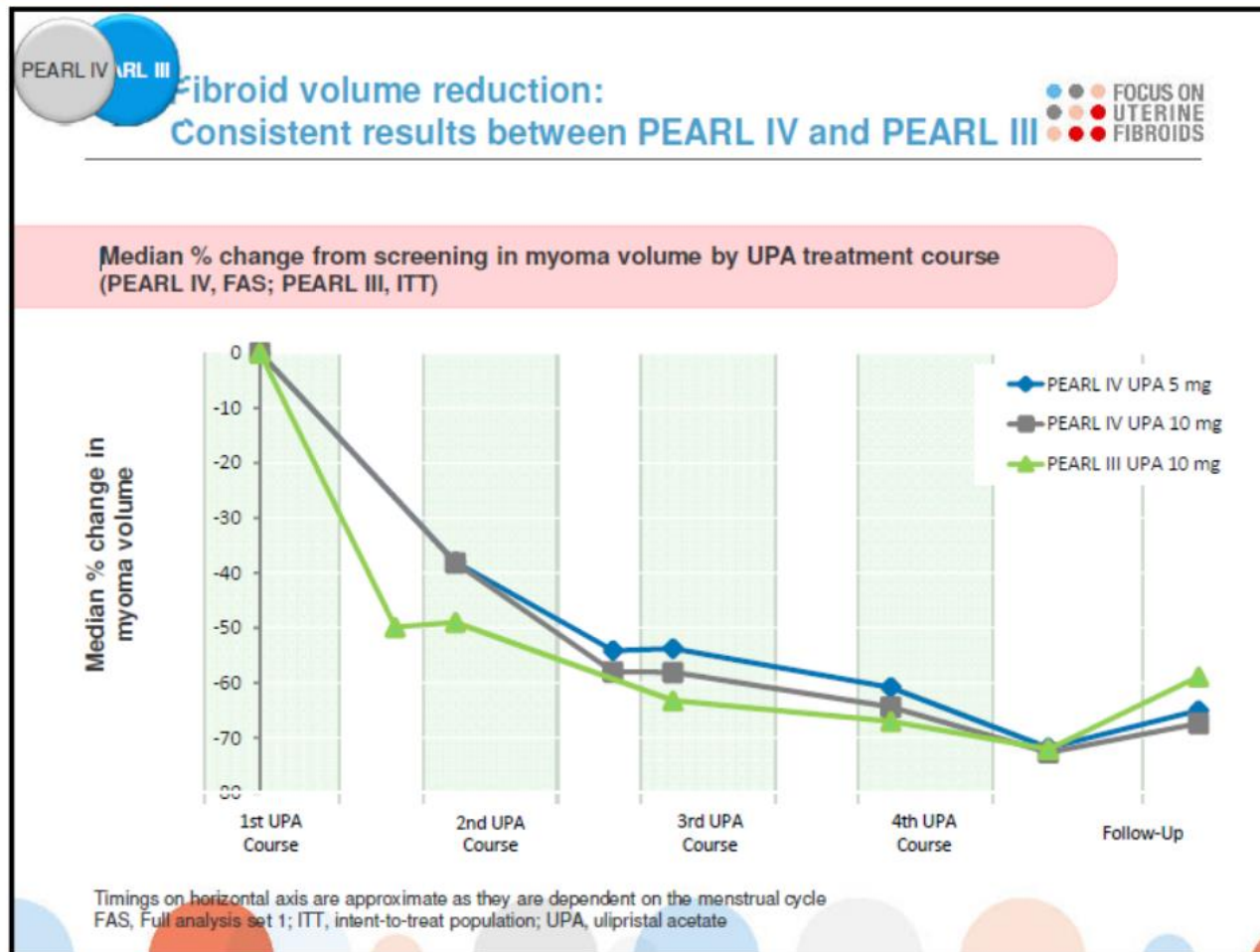
Leiomyoma volume

Treatment regimen (mg/day) ^c	No. of evaluable pts	Fibroid volume ^b	
		Median % change from BL	Between-group difference (95% CI)
PEARL I			
UPA 5	95	-21.2 ^e	-22.6 (-36.1, -8.2)*
UPA 10	94	-12.3 ^e	-18.2 (-33.0, -5.2)*
PL	48	+3.0 ^e	
PEARL II			
UPA 5	93	-36	NR
UPA 10	95	-42	NR
LPA ^g	93	-53	

Total fibroid volume was measured in PEARL I by MRI with centralized readings. The three largest fibroids were measured in PEARL II by ultrasound.

Repeated use

2. Volume reduction is maximized with repeated course



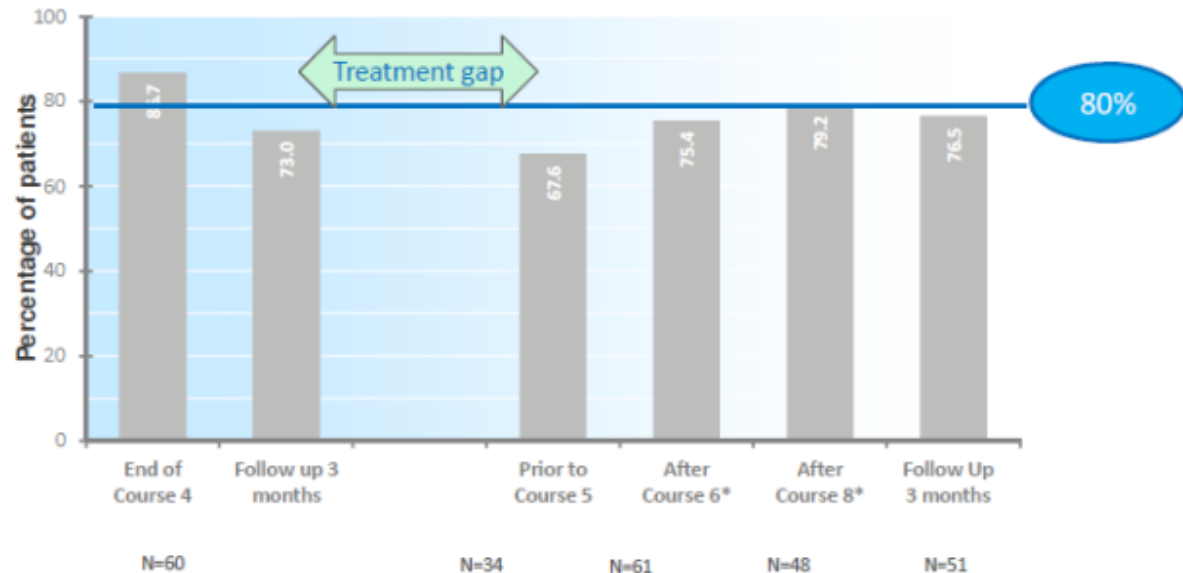
80% 의 환자에서 크기가 줄어든다?

● ● ● FOCUS ON
● ● ● UTERINE
● ● ● FIBROIDS

Efficacy: Fibroid volume reduction

Patients with clinically significant reduction in fibroid volume^a (≥25%)

■ UPA 10 mg



80%

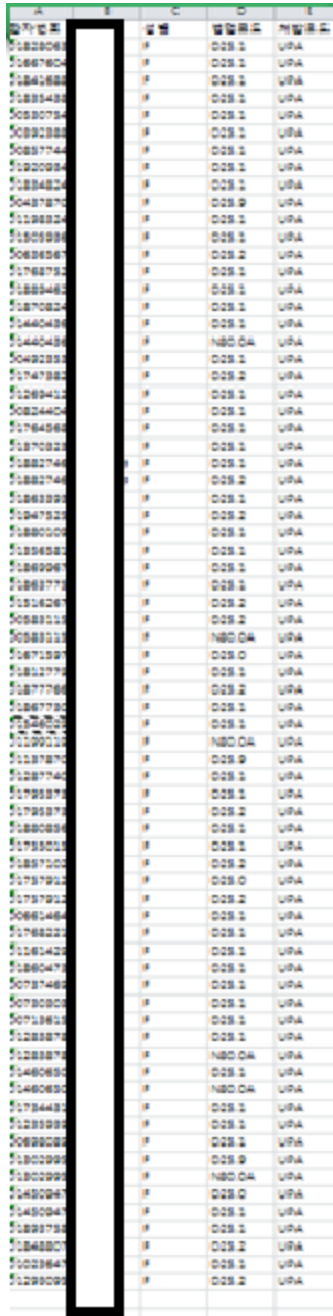
Pearl III study results

*(Full Analyses Set:
patients treated at
least 1 day)*

^aVolume of 3 largest fibroids combined

* After treatment course + 1 bleed

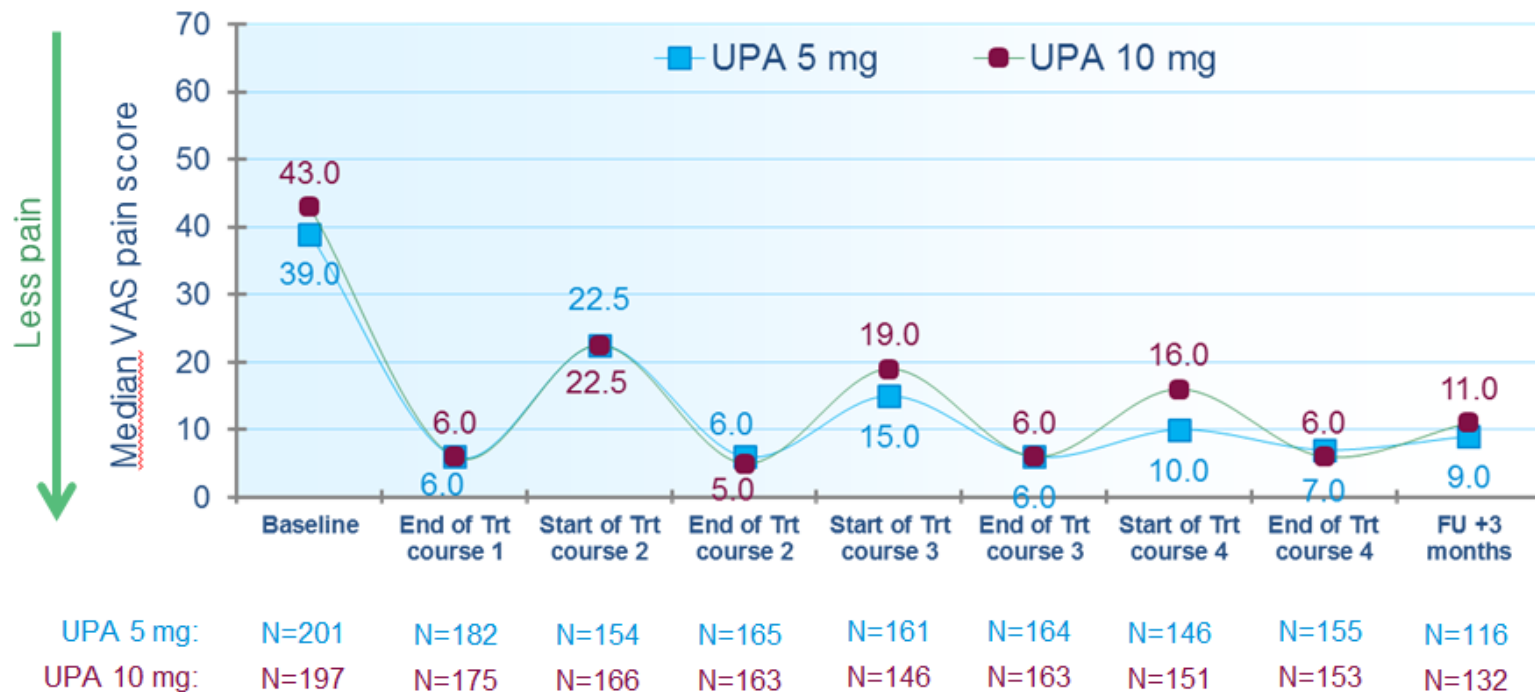
N, number of patients with non-missing assessments; UPA, ulipristal acetate



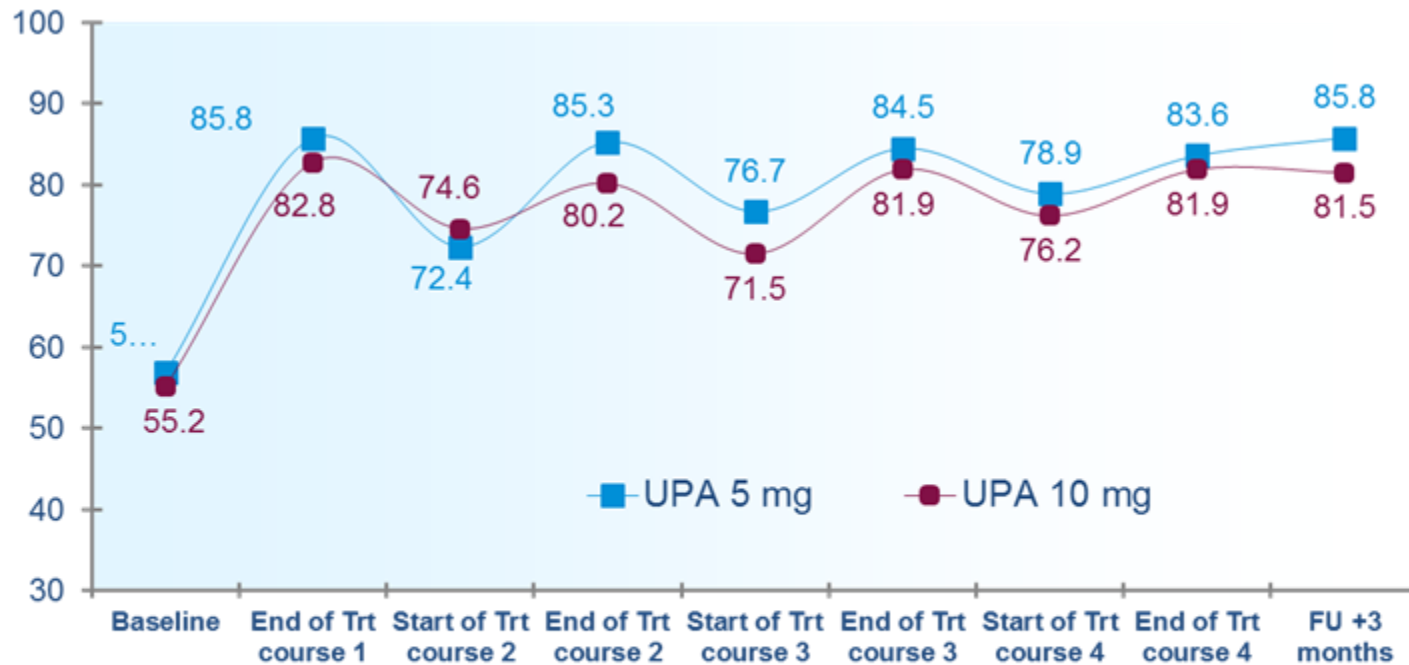
Amenorrhea 50%

Pain evaluation

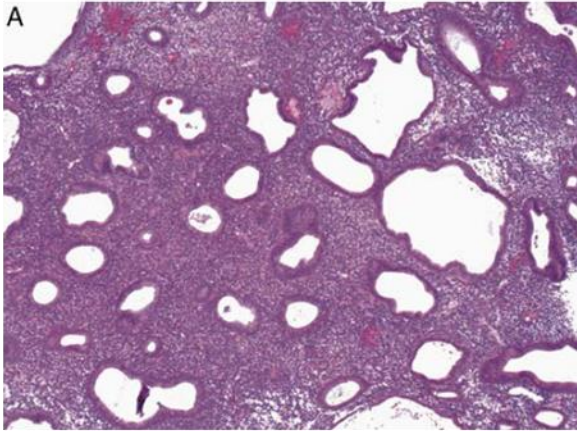
Median VAS pain score (from 0 no pain to 100 worst possible pain)



Health related QOL



PRM-Associated Endometrial Changes (PAECs)

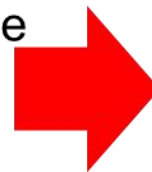


PAEC (PRM-associated endometrial changes)

- Cystically dilated glands & mixture of estrogenic and progestogenic features

• PEARL I

- no malignant & premalignant lesions
- endometrial non-physiologic change
 - 62% (UPA 5), 57% (UPA 10)



6 mo after treatment

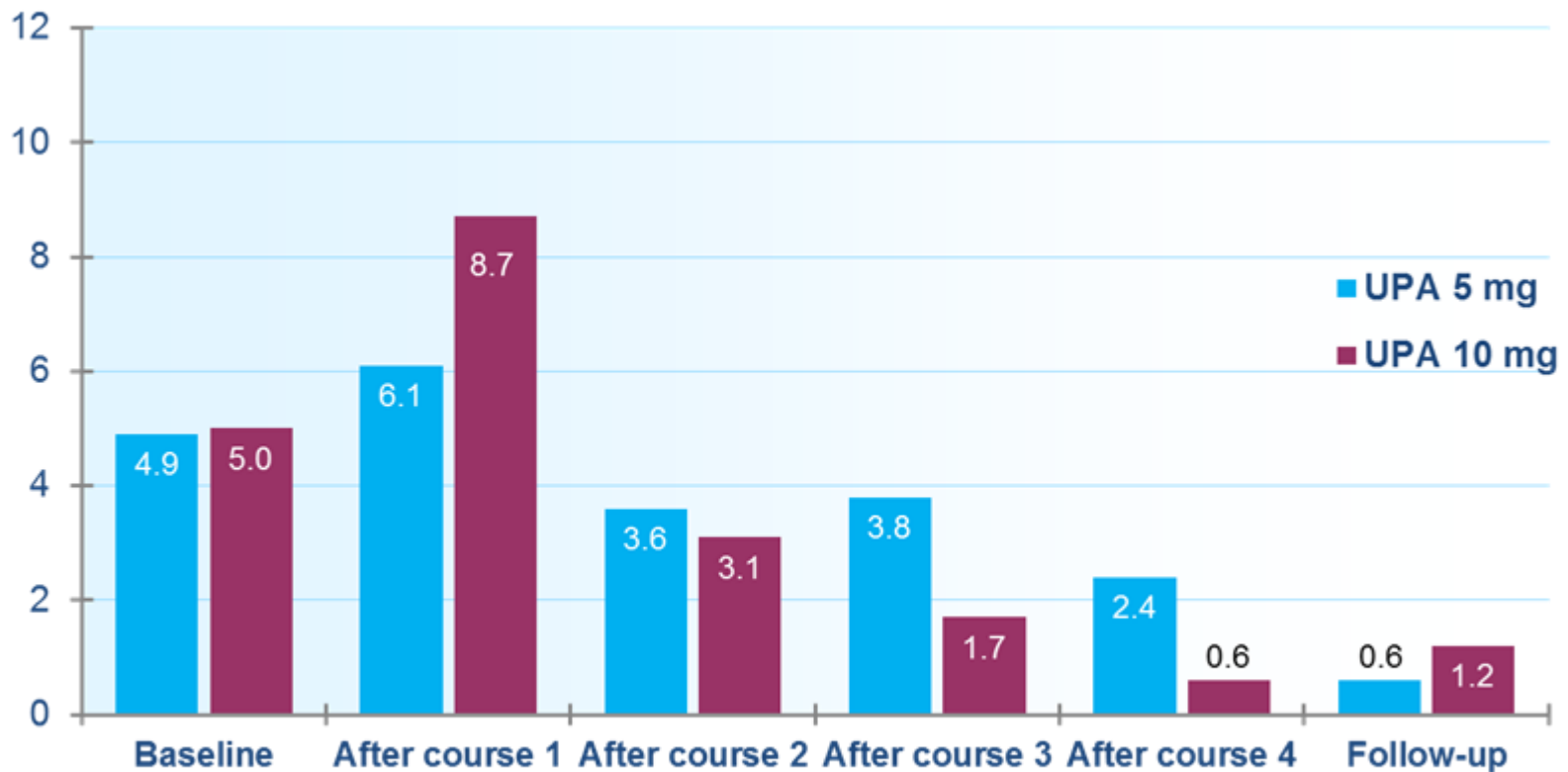
Endometrial changes:
disappeared in all cases

• PEARL II

- simple hyperplasia : 1/188

Endometrium

Patients with endometrium thickness >16 mm



PRM-Associated Endometrial Changes (PAECs)

	UPA 5 mg (N=230)				UPA 10 mg (N=221)			
	Screening	Course 2 Post-trt*	Course 4 Post-trt*	Follow-up	Screening	Course 2 Post-trt*	Course 4 Post-trt*	Follow-up
Adequate biopsies n	219	178	148	144	203	182	145	142
PAECs n (%)	17 (7.8)	29 (16.3)	24 (16.2)	13 (9.0)	17 (8.4)	35 (19.2)	15 (10.3)	9 (6.3)

– PAECs observed in less than 20% of patients – Less frequent than in Pearl I, II & III because biopsies were done 10–18 days after menstrual cycle post-treatment

Summary

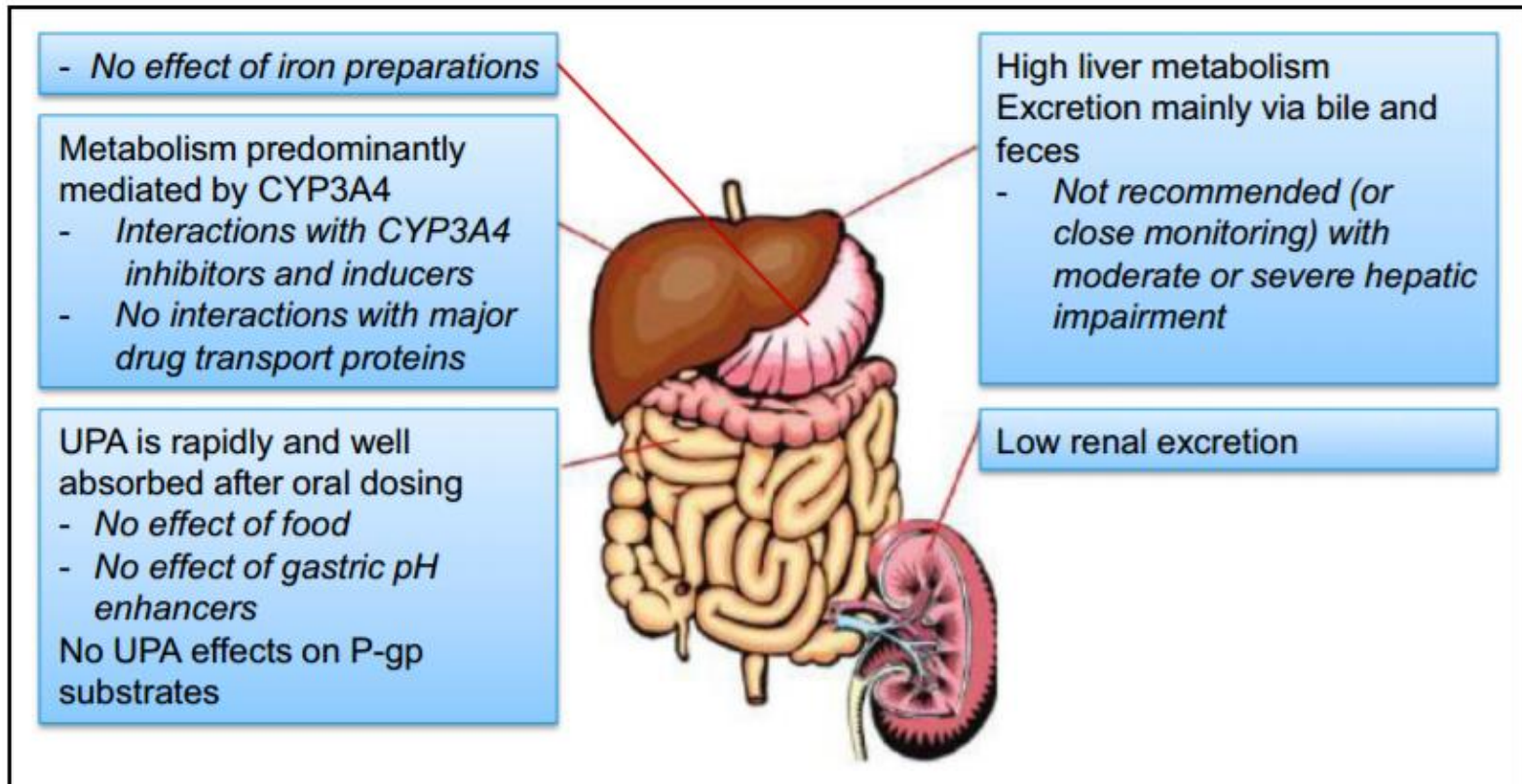
UPA의 long-term treatment는
안전성은 유지 되면서
자궁근종의 크기,
출혈양,
삶의 질,
통증은 점진적으로 향상된다.

Uncertain area
combined adenomyosis, endometriosis
pregnancy related issue
aggravated case



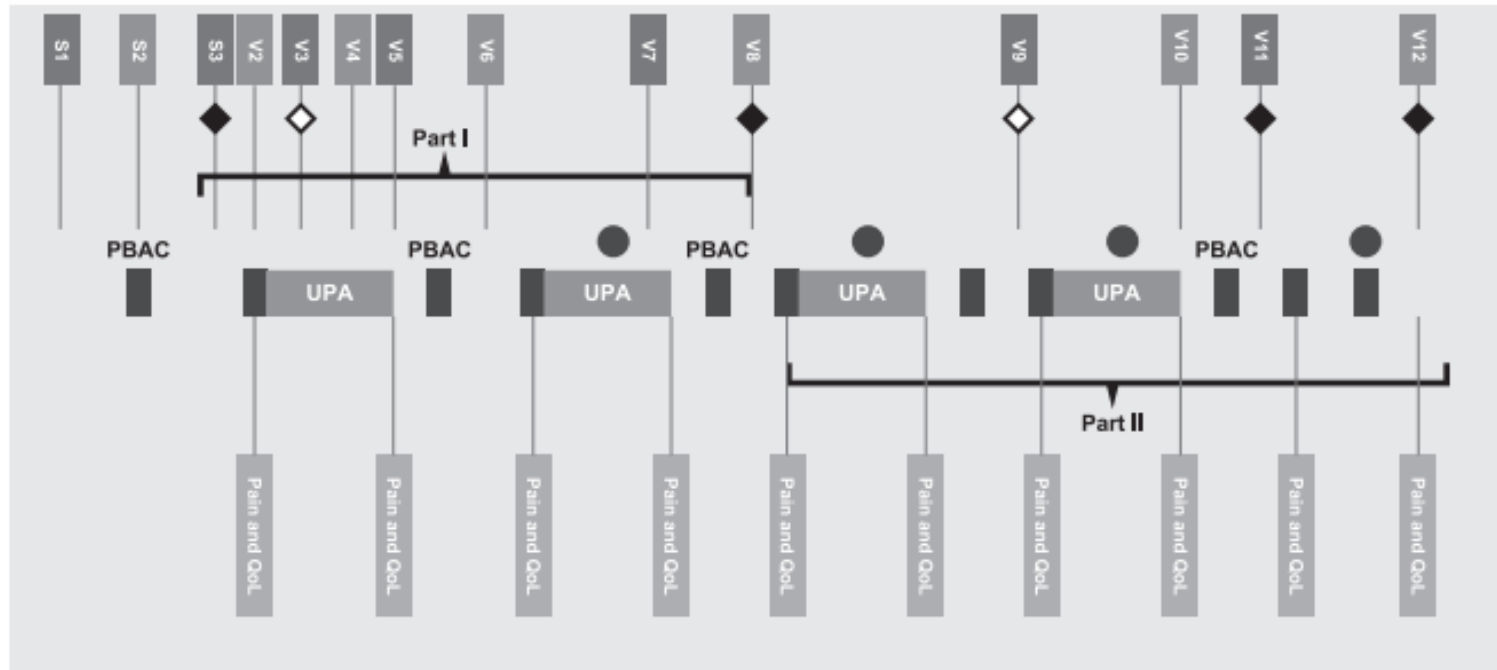
Thank You

Pharmacokinetics



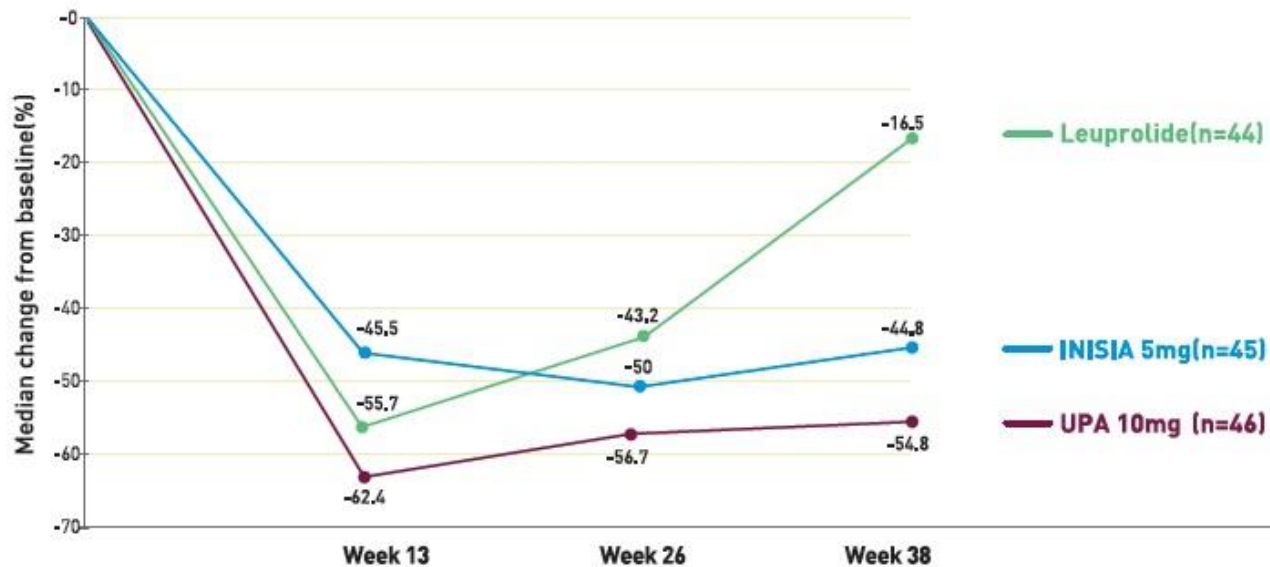
Study design

SUPPLEMENTAL FIGURE 1



fibroid reduction

PEARL II - Median % change in fibroid volume of the three largest fibroids



PEARL II

Volume related questions from clinical experience

Context

- Pearl studies reports significant decrease of fibroids size in most patients
- In clinical practice, the ability of Esmya in reducing the size of fibroids appears lower
- This issue raises questions/disappointment from doctors who prescribe Esmya
- Issue has been reported in other countries



CASE 5

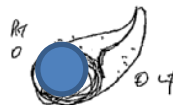
- 49 yr-old
- 2008년 R/Myomectomy Hx(+)
- Mirena Hx(+)
- Adenomyosis, anemia Hb 9.8

→ op 원하지 않음

1 cycle

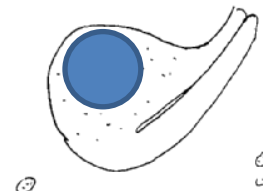
UTERUS: RV 9.4 x 7.8cm post (empty): 2.6 x 4.8cm
20g: 0.8cm
ADNEXA: Rt. heterog. pattern of
Lt. Both free
CUL-DE-SAC: N-C
OTHERS:

IMPRESSION: MUT
FOLLOW-UP: R/O Adenomyosis



UTERUS: RV 11.3 X 10.2cm *Heterogeneous UT
EM 0.4cm
ADNEXA: Rt. free
Lt. free
CUL-DE-SAC: N-C
OTHERS:

IMPRESSION: R/O Adenomyosis
FOLLOW-UP:



검사일자: 2015-02-06 11:15

보고일자: 2015-02-06 11:26

검 사 실	검 사 명	검 체 명	검사결과 (단위)	참고치하	참고치상	접수일시
진단혈액 (박지영/김형진)	Hb	▶Whole blood	9.9 g/dL ▼	11.7	16	2015-02-06 11:15
	Hct		31.3 % ▼	35	47	
	RBC Count		4.04 x10 ³ / μL ▼	4.5	5.1	
	MCV		77.5 fL ▼	80	96	
	MCH		24.5 pg ▼	26	34	
	MCHC		31.6 g/dL ▼	31	37	
	RDW		17.6 % ▲	12.2	14.6	
	PLT Count		226 x10 ³ / μL	150	400	
	MPV		9.6 fL	8.9	12.4	
	WBC Count		4.16 x10 ³ / μL ▼	4.5	11	

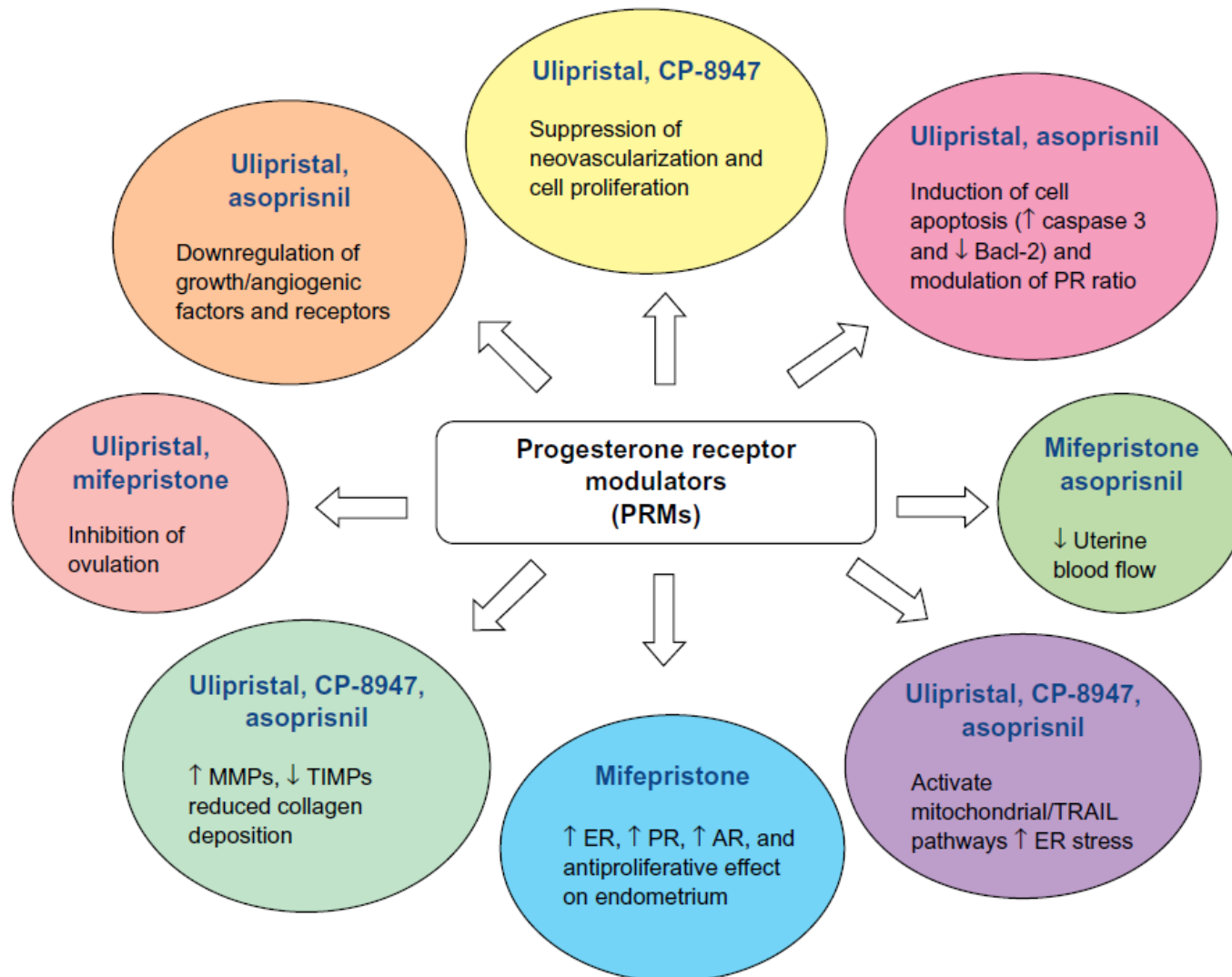
** END of REPORT **

ATTEST-DRS.YUNJUNG CHO, YOUNGKEE KIM, CHANGKYU LEE, MYUNGHYUN NAM, SUNYOUNG KO, HANJUL KIM - QUALITY CONTROL
REPORTS OF ACCURACY AND PRECISION ON FILE

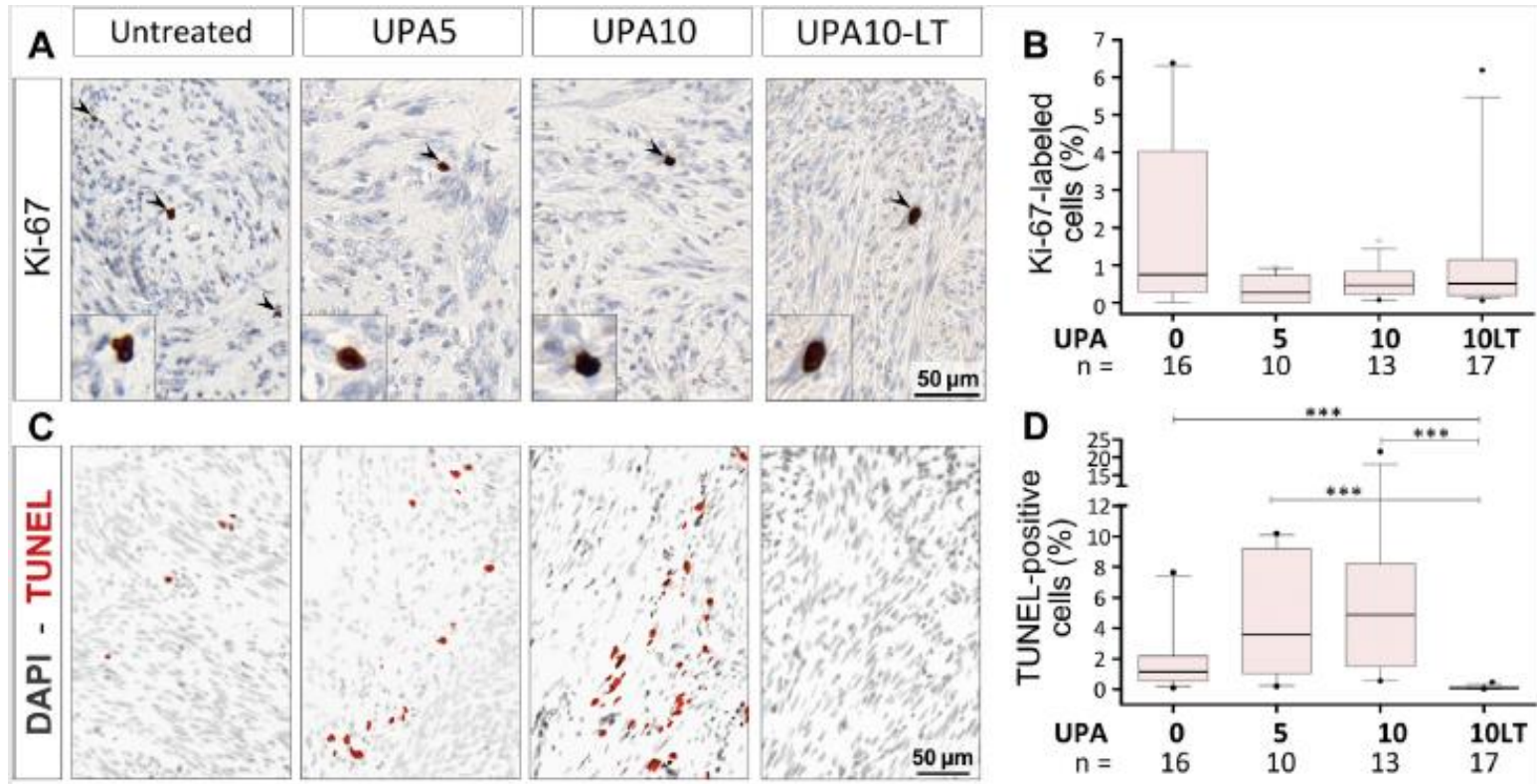
진단혈액 (박지영/고선영)	검 사 명	검 체 명	검사결과 (단위)	참고치하	참고치상	접수일시
	Hb	▶Whole blood	7.8 g/dL ▼	11.7	16	2016-03-14 15:04
	Hct		27.2 % ▼	35	47	
	RBC Count		4.20 x10 ³ / μL ▼	4.5	5.1	
	MCV		64.8 fL ▼	80	96	
	MCH		18.6 pg ▼	26	34	
	MCHC		28.7 g/dL ▼	31	37	
	RDW		22.5 % ▲	12.2	14.6	
	PLT Count		257 x10 ³ / μL	150	400	
	WBC Count		6.98 x10 ³ / μL	4.5	11	
	MPV		- fL	8.9	12.4	
	ESR		12 mm/hr	0	20	

항 목	점수
1. 활동성(Practical difficulties)	
1-1. 나는 예상보다 생리량이 많지 않아 별도의 예방 조치가 필요하지 않고 활동하는데 전혀 문제가 없다.	14.0
①-2. 나는 여분의 생리대는 가지고 다니지만 다른 예방 조치는 하지 않는다.	9.4
1-3. 나는 생리 중 호를 위험이 있어 여분의 생리대와 옷을 가지고 다닌다.	3.1
1-4. 나는 생리 중 침대를 적실정도로 심하게 흘러 화장실이 가까운 곳에서만 있다.	0
2. 사회 활동(social life)	
2-1. 나는 생리 중에도 평소처럼 나의 삶을 즐길 수 있으며 전혀 영향을 받지 않는다.	10.0
②-2. 나는 생리 중에 영향을 조금 받기 때문에 계획이나 약속을 변경하기도 있다.	6.7
2-3. 나는 생리 중에 영향을 많이 받아서 생리 중에는 어떠한 계획도 거의 세우지 못한다.	2.7
2-4. 나는 생리 중에는 아무 것도 할 수 없을 정도로 심각한 영향을 받는다.	0
3. 정신 건강(Psychologic health)	
3-1. 나는 생리 중에 걱정이 없으며 평소랑 다름없다.	14.0
③-2. 나는 생리 중에 약간의 불안과 염려를 느낀다.	8.4
3-3. 나는 생리 중에 자주 기분이 우울해지며 어떻게 대처해야 할지 걱정한다.	2.9
3-4. 나는 생리 중에 우울감을 느끼며 대처하기 힘들다.	0
4. 육체 건강(Physical health and wellbeing)	
4-1. 나는 생리 중에 편안하고 나의 건강에 대해 전혀 걱정하지 않는다.	21.0
4-2. 나는 생리 중에 대부분 편안하지만 나의 건강에 대해 약간 걱정한다.	14.9
④-3. 나는 생리 중에 자주 피곤하고 특별히 편안함을 느끼지 못하며 건강에 대해 걱정한다.	4.2
4-4. 나는 생리 중에 매우 피곤하고 전혀 편안함을 느끼지 못하며 나의 건강에 대해 심각하게 걱정한다.	0
5. 직장/일상 생활(Work/daily routine)	
5-1. 생리 중에 나의 직장생활이나 일상생활에 어려움은 전혀 없다.	18.0
⑤-2. 생리 중에 가끔 나의 직장생활이나 일상생활을 방해 받는다.	11.3
5-3. 생리 중에 자주 나의 직장생활이나 일상생활을 방해 받는다.	4.1
5-4. 생리 중에 나의 직장생활이나 일상생활에 있어서 심각한 어려움이 있다.	0
6. 가정생활/대인 관계(Family life/relationships)	
6-1. 나는 생리 중에 나의 가정생활이나 대인관계에 영향을 받지 않는다.	23.0
⑥-2. 나는 생리 중에 나의 가정생활이나 대인관계에 약간의 스트레스를 받는다.	14.0
6-3. 나는 생리 중에 나의 가정생활이나 대인관계에 많은 어려움을 겪는다.	5.3
6-4. 나는 생리 중에 나의 가정생활이나 대인관계에 심각한 방해를 받는다.	0

항 목	점수
1. 활동성(Practical difficulties)	
1-1. 나는 예상보다 생리량이 많지 않아 별도의 예방 조치가 필요하지 않고 활동하는데 전혀 문제가 없다.	14.0
①-2. 나는 여분의 생리대는 가지고 다니지만 다른 예방 조치는 하지 않는다.	9.4
1-3. 나는 생리 중 호를 위험이 있어 여분의 생리대와 옷을 가지고 다닌다.	3.1
1-4. 나는 생리 중 침대를 적실정도로 심하게 흘러 화장실이 가까운 곳에서만 있다.	0
2. 사회 활동(social life)	
2-1. 나는 생리 중에도 평소처럼 나의 삶을 즐길 수 있으며 전혀 영향을 받지 않는다.	10.0
②-2. 나는 생리 중에 영향을 조금 받기 때문에 계획이나 약속을 변경하기도 있다.	6.7
2-3. 나는 생리 중에 영향을 많이 받아서 생리 중에는 어떠한 계획도 거의 세우지 못한다.	2.7
2-4. 나는 생리 중에는 아무 것도 할 수 없을 정도로 심각한 영향을 받는다.	0
3. 정신 건강(Psychologic health)	
3-1. 나는 생리 중에 걱정이 없으며 평소랑 다름없다.	14.0
③-2. 나는 생리 중에 약간의 불안과 염려를 느낀다.	8.4
3-3. 나는 생리 중에 자주 기분이 우울해지며 어떻게 대처해야 할지 걱정한다.	2.9
3-4. 나는 생리 중에 우울감을 느끼며 대처하기 힘들다.	0
4. 육체 건강(Physical health and wellbeing)	
4-1. 나는 생리 중에 편안하고 나의 건강에 대해 전혀 걱정하지 않는다.	21.0
4-2. 나는 생리 중에 대부분 편안하지만 나의 건강에 대해 약간 걱정한다.	14.9
④-3. 나는 생리 중에 자주 피곤하고 특별히 편안함을 느끼지 못하며 건강에 대해 걱정한다.	4.2
4-4. 나는 생리 중에 매우 피곤하고 전혀 편안함을 느끼지 못하며 나의 건강에 대해 심각하게 걱정한다.	0
5. 직장/일상 생활(Work/daily routine)	
5-1. 생리 중에 나의 직장생활이나 일상생활에 어려움은 전혀 없다.	18.0
⑤-2. 생리 중에 가끔 나의 직장생활이나 일상생활을 방해 받는다.	11.3
5-3. 생리 중에 자주 나의 직장생활이나 일상생활을 방해 받는다.	4.1
5-4. 생리 중에 나의 직장생활이나 일상생활에 있어서 심각한 어려움이 있다.	0
6. 가정생활/대인 관계(Family life/relationships)	
6-1. 나는 생리 중에 나의 가정생활이나 대인관계에 영향을 받지 않는다.	23.0
⑥-2. 나는 생리 중에 나의 가정생활이나 대인관계에 약간의 스트레스를 받는다.	14.0
6-3. 나는 생리 중에 나의 가정생활이나 대인관계에 많은 어려움을 겪는다.	5.3
6-4. 나는 생리 중에 나의 가정생활이나 대인관계에 심각한 방해를 받는다.	0



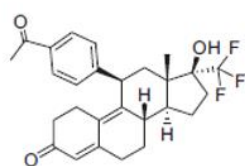
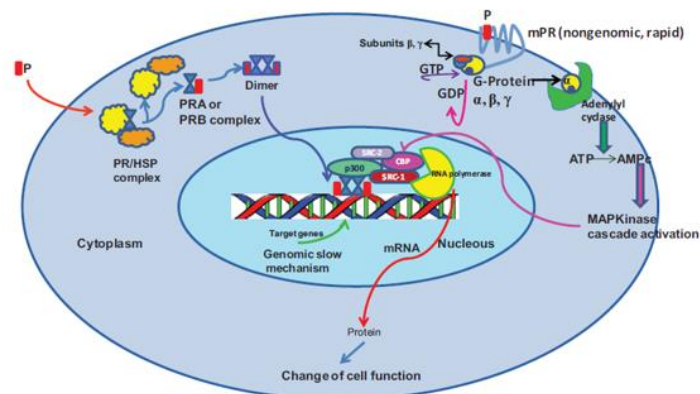
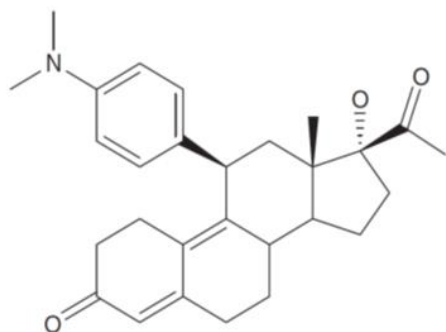
In-vivo mechanisms of UPA



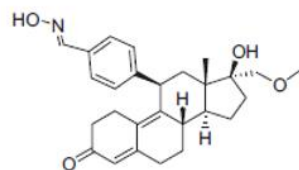
Medicinal products affecting gastric pH Administration of ulipristal acetate (10 mg tablet) together with the proton pump inhibitor esomeprazole (20 mg daily for 6 days) resulted in approximately 65% lower mean C_{max}, a delayed t_{max} (from a median of 0.75 hours to 1.0 hours) and 13% higher mean AUC. This effect of medicinal products that increase gastric pH is not expected to be of clinical relevance for daily administration of ulipristal acetate tablets

Ulipristal Acetate (UPA) : SPRM

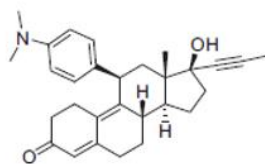
11-benzaldoxime-substituted estratrienes



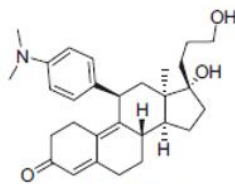
ZK230211
10



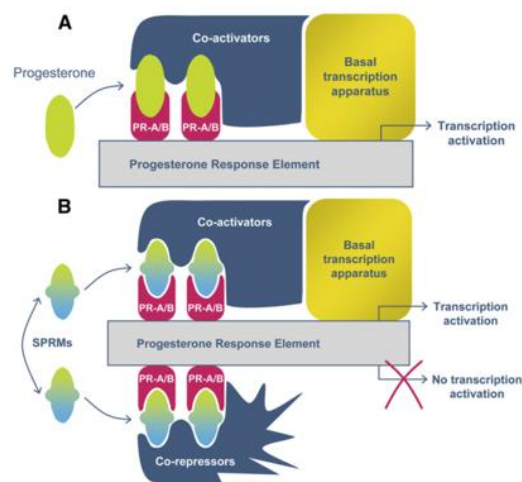
Asoprisnil
11



Mifepristone
12



Onapristone
13



사용법

INISIA PROFILE

Product name: INISIA(이니시아) tab.

Ulipristal acetate 5mg

Indication: 가임기 성인 여성에서 중등도-중증 증상을 가진 자궁근종 환자의 수술전 치료

1일 1회 1정(5mg)을 3개월까지 연속 경구투여 투약은 항상 월경 첫주에 시작. 이 3개월 연속투여는 한번 더 반복될 수 있고. 3개월 연속투여가 종료된후 첫번째 월경을 온전히 지내고 두번째 월경이 시작되면 일주일 이내 재투여.

금기: 임신부, 수유부, 부인과 암환자(자궁, 자궁경부, 난소)

약가: 153,200원(28T)

