

**Octan uliprystalu (Esmya®)  
w leczeniu przedoperacyjnym  
umiarkowanych i ciężkich objawów  
mięśniaków macicy**

**Analiza kliniczna**

---



Warszawa 2014



**Autorzy raportu:**

[REDACTED]

**Wkład pracy:**

[REDACTED]

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Gedeon Richter Marketing Polska Sp. z o.o.  
ul. Królowej Marysieńki 11  
02-954 Warszawa  
tel. +48-22 593 93 00  
faks +48-22 64 22 354

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]



## **SPIS TREŚCI**

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>5</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>9</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>11</b>
<b>1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO</b> .....	<b>16</b>
<b>2 CEL ANALIZY</b> .....	<b>17</b>
<b>3 METODYKA</b> .....	<b>18</b>
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	18
3.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	19
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	20
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	21
3.5 Metody syntezy danych .....	22
<b>4 WYNIKI</b> .....	<b>23</b>
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych (przeglądy systematyczne i metaanalizy).....	23
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych .....	25
4.2.1 Metodologia i wiarygodność badań włączonych do opracowania .....	27
4.2.2 Opis populacji.....	30
4.2.3 Opis punktów końcowych .....	35
4.2.3.1 Obrazowy wykres oceny krwawienia (PBAC).....	37
4.2.4 Porównanie z placebo .....	38
4.2.4.1 Skuteczność octanu uliprystalu w porównaniu z placebo .....	38
4.2.4.1.1 Redukcja krwawienia z macicy .....	38
4.2.4.1.2 Wtórny brak miesiączki .....	39
4.2.4.1.3 Procentowa zmiana całkowitej objętości mięśniaków macicy .....	40
4.2.4.1.4 Liczba pacjentek ze zmniejszoną objętością mięśniaków macicy o co najmniej 25% .....	40
4.2.4.1.5 Liczba pacjentek ze zmniejszoną objętością macicy o co najmniej 25%.....	41
4.2.4.1.6 Zmiany poziomu hemoglobiny i hematokrytu .....	41
4.2.4.1.7 Ocena poziomu bólu .....	42
4.2.4.1.8 Ocena jakości życia.....	43
4.2.4.2 Bezpieczeństwo octanu uliprystalu w porównaniu z placebo .....	43

---

4.2.4.2.1	Zdarzenia niepożądane .....	43
4.2.4.2.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	45
4.2.4.2.3	Zmiany endometrium .....	46
4.2.4.2.4	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa: zmiany poziomu hormonów i lipidów .....	46
4.2.4.2.5	Przeprowadzone zabiegi operacyjne.....	46
4.2.5	Porównanie z leuproreliną.....	47
4.2.5.1	Skuteczność octanu uliprystalu w porównaniu z leuproreliną.....	47
4.2.5.1.1	Redukcja krwawienia z macicy.....	47
4.2.5.1.2	Wtórny brak miesiączki.....	49
4.2.5.1.3	Zmiany objętości trzech największych mięśniaków .....	49
4.2.5.1.4	Zmiany objętości macicy.....	50
4.2.5.1.5	Zmiany poziomu hemoglobiny.....	51
4.2.5.1.6	Ocena poziomu bólu .....	51
4.2.5.1.7	Ocena jakości życia.....	52
4.2.5.2	Bezpieczeństwo octanu uliprystalu w porównaniu z leuproreliną.....	53
4.2.5.2.1	Zdarzenia niepożądane .....	53
4.2.5.2.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	56
4.2.5.2.3	Poziom estradiolu.....	57
4.2.5.2.4	Uderzenia gorąca .....	58
4.2.5.2.5	Zmiany endometrium .....	58
4.2.5.2.6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie zmian poziomu hormonów, lipidów oraz markerów obrótu kostnego.....	59
4.2.5.2.7	Przeprowadzone zabiegi operacyjne.....	59
<b>5</b>	<b>OGRANICZENIA ANALIZY .....</b>	<b>60</b>
<b>6</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>61</b>
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody .....	61
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	61
6.2.1	Skuteczność i bezpieczeństwo octanu uliprystalu w porównaniu z placebo .....	61
6.2.1.1	Skuteczność .....	61
6.2.1.2	Bezpieczeństwo .....	62
6.2.2	Skuteczność i bezpieczeństwo octanu uliprystalu w porównaniu z leuproreliną.....	63

---

6.2.2.1	Skuteczność .....	63
6.2.2.2	Bezpieczeństwo .....	63
6.2.3	Informacje na temat bezpieczeństwa octanu uliprystalu pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA .....	64
6.3	Rozszerzenie wskazania terapeutycznego.....	64
6.3.1	Badanie PEARL III.....	64
6.3.1.1	Metodologia i opis populacji.....	64
6.3.1.2	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa .....	67
6.4	Dodatkowe dowody skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu .....	72
6.4.1	Polska.....	72
6.4.2	Wielka Brytania .....	74
6.4.3	Holandia.....	76
<b>7</b>	<b>WNIOSKI .....</b>	<b>77</b>
<b>8</b>	<b>ANEKS .....</b>	<b>78</b>
8.1	Strategie wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu.....	78
8.2	Lista randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.....	82
8.3	Lista badań wtórnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego .....	83
8.4	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych i wtórnych wraz z powodem odrzucenia.....	84
8.5	Lista badań włączonych do dyskusji .....	85
8.6	Formularz ekstrakcji danych z randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu (forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel). .....	86
8.7	Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp. ....	88
8.8	Kwestionariusze oceny bólu i jakości życia.....	89
8.8.1	Kwestionariusz SF - MPQ (Short Form of the McGill Pain Questionnaire).....	89
8.8.2	Wizualna skala analogowa (VAS) .....	90
8.8.3	Uterine Fibroids Questionnaire.....	90
8.8.4	Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life .....	90
8.9	Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.) .....	92

9	SPIS TABEL.....	93
10	SPIS RYCIN.....	96
11	PIŚMIENNICTWO.....	97



## SKRÓTY I AKRONIMY

ACA	analiza dostępnych przypadków (ang. <i>Available Case Analysis</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i> )
CTX	C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I (ang. <i>Type I Collagen C-telopeptide</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FSH	hormon folikulotropowy
GnRH	gonadoliberyna (ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i> )
HMB	obfite krwawienia miesięczkowe (ang. <i>Heavy Menstrual Bleeding</i> )
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention-To-Treat</i> )
IU	jednostka międzynarodowa (ang. <i>International Unit</i> )
LA	leuprorelina
MEA	ablacja endometrium mikrofalami (ang. <i>Microwave Endometrial Ablation</i> )
NETA	octan noretysteronu (ang. <i>Progestin Norethisterone Acetate</i> )
PBAC	obrazowy wykres oceny krwawienia (ang. <i>Pictorial Blood Loss Assessment Chart Score</i> )
PP	analiza zgodna z protokołem badania (ang. <i>Per-Protocol</i> )
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i> )
SF-MPQ	ang. <i>short form of the McGill Pain Questionnaire</i>
SPRM	selektywne modulatory receptora progesteronowego (ang. <i>Selective Progesterone Receptor Modulators</i> )
UFS-QoL	ang. <i>Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life</i>

UPA octan uliprystalu

VAS wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*)

## STRESZCZENIE

### Tło kliniczne

Mięśniaki macicy są najczęściej występującymi łagodnymi nowotworami żeńskich narządów płciowych. Zwykle zbudowane są z mięśni gładkich oraz z tkanki łącznej. Klinicznie mięśniaki macicy rozpoznawane są u 25% wszystkich kobiet i u 30 – 40% kobiet powyżej 40. roku życia. Stanowią 85% niezłośliwych nowotworów narządów płciowych. Częstość występowania schorzenia zwiększa się wraz z wiekiem, przy czym nie spotyka się ich przed pokwitaniem. W dwóch badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych: *Nurses Health Study* oraz *Black Women's Health Study* współczynnik nowych zarejestrowanych zachorowań w ciągu roku wyniósł odpowiednio 12,7/1000 oraz 29,7/1000 kobiet.

### Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu (Esmya®) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy.

### Metody

W dniu 13.05.2014 r. przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa octanu uliprystalu (Esmya®) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane. Pierwsze przeszukiwanie przeprowadzono pod kątem badań randomizowanych octanu uliprystalu spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu. Drugą selekcję przeprowadzono pod kątem badań octanu uliprystalu mogących stanowić dodatkowe źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie leku. Informacji o skuteczności i bezpieczeństwie octanu uliprystalu poszukiwano również na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (URPL, EMA, FDA). W procesie wyszukiwania badań korzystano również z piśmiennictwa artykułów znalezionych w powyższych bazach danych.

Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

### Wyniki przeglądu badań pierwotnych

#### Metodologia włączonych badań

Do przeglądu włączono dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne octanu uliprystalu: badania PEARL I oraz PEARL II. W badaniu PEARL I porównanie stanowiło placebo, w badaniu PEARL II leuprorelina. Faza randomizowana w obu badaniach wynosiła jeden cykl leczenia octanem uliprystalu (13 tygodni), następnie pacjentki były monitorowane przez 6 miesięcy.

### Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu z placebo

Analiza danych z leczenia octanem uliprystalu objawów mięśniaków macicy wykazała istotną przewagę badanego leku nad placebo pod względem:

- odsetka pacjentek ze zredukowanym krwawieniem: 91,5% w porównaniu do 18,8% w grupie przyjmującej placebo (RR=4,88; 95%CI: 2,70; 8,82;  $p<0,0001$ ; RD=0,73; 95%CI: 0,60; 0,85;  $p<0,001$ ),
- redukcji krwawienia z macicy na koniec 8. tygodnia (różnica: -341 punktów wg skali PBAC; 95%CI: -469 do -233;  $p<0,001$ ) oraz 12 tygodnia (różnica: -291; 95%CI: -399 do -194;  $p<0,001$ ),
- odsetka pacjentek z wtórnym brakiem miesiączki: 72,6% w porównaniu do 6,3% (RR=11,62; 95%CI: 3,86; 35,00;  $p<0,0001$ ; RD=0,66; 95%CI: 0,55; 0,78;  $p<0,001$ ),
- procentowej zmiany objętości mięśniaków macicy (różnica: -22,6%; 95%CI: -36,1 do -8,2%;  $p=0,002$ ),
- odsetka pacjentek ze zmniejszoną objętością mięśniaków macicy o co najmniej 25%: 41,2% w porównaniu do 17,8% (RR=2,32; 95%CI: 1,18; 4,56;  $p=0,015$ ; RD=0,23; 95%CI: 0,08; 0,39;  $p=0,003$ ),
- odsetka pacjentek ze zmniejszoną objętością macicy o co najmniej 25%: 34,1% w porównaniu do 6,4% (RR=5,34; 95%CI: 1,72; 16,58;  $p=0,004$ ; RD=0,28; 95%CI: 0,16; 0,40;  $p<0,001$ ),
- średniej zmiany poziomu hemoglobiny (MD=1,15; 95%CI: 0,54; 1,76;  $p<0,001$ ) oraz hematokrytu (MD=2,82; 95%CI: 1,21; 4,43;  $p<0,001$ ),
- poprawy jakości życia (różnica: -4,0; 95%CI: -6,0 do -1,0;  $p=0,001$ ).

Analiza nie wykazała jednocześnie znaczących zmian w różnicy poziomu bólu.

Wyniki z fazy przedłużonej w której prowadzono obserwację pacjentek, u których nie przeprowadzono zabiegów usunięcia mięśniaków macicy wykazały utrzymanie korzystnego efektu octanu uliprystalu.

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy badanymi grupami. W obu grupach z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych z badania wycofało się po jednej pacjentce. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi przez pacjentki otrzymujące octan uliprystalu były: ból głowy (4,2%;  $p=1,0$  względem grupy placebo) oraz zaparcia (4,2%;  $p=0,664$ ).

### Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu z leuproreliną

Na podstawie przyjętych przez autorów badania PEARL II założeń (20%-towy margines dla *non-inferiority*) wykazano, że octan uliprystalu jest równie skuteczny w redukcji krwawienia menstruacyjnego jak leuprorelina. Po zakończeniu badania odsetek kobiet ze zredukowanym krwawieniem w badanych grupach wynosił odpowiednio: 90% dla octanu uliprystalu oraz 89% dla leuproreliny (różnica: 1,2%; 95%CI: -9,3 do 11,8).

Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami w odsetku pacjentek u których wystąpił wtórny brak miesiączki (RR=0,94; 95%CI: 0,80; 1,09; p=0,398). Octan uliprystalu był równie skuteczny jak leuprorelina w redukcji krwawienia. Nadmierne krwawienie było kontrolowane szybciej przez octan uliprystalu (7 dni w porównaniu do 21 dni w grupie otrzymującej leuprorelinę, p<0,001).

Octan uliprystalu i leuprorelina wykazały podobny wpływ na poprawę jakości życia oraz zmniejszenie poziomu bólu.

Pomimo początkowej większej redukcji objętości trzech największych mięśniaków przez leuprorelinę, korzystniejszy długotrwały efekt został osiągnięty w grupie pacjentek stosujących octan uliprystalu.

Ocena bezpieczeństwa octanu uliprystalu w porównaniu z leuproreliną wykazała istotne różnice w:

- liczbie występowania zdarzenia niepożądanego - uderzenie gorąca, które było zgłaszane istotnie rzadziej przez pacjentki otrzymujące octan uliprystalu (RR=0,39; 95%CI: 0,27; 0,57; p<0,001; RD=-0,40; 95%CI: -0,52; -0,27; p<0,001),
- odsetku pacjentek zgłaszających uderzenia gorąca, od umiarkowanych do silnych, który był znacząco niższy w grupie otrzymującej octan uliprystalu niż w grupie otrzymującej leuprorelinę (RR=0,29; 95%CI: 0,16; 0,53; p<0,001; RD=-0,28; 95%CI: -0,40; -0,17; p<0,001),
- średniej grubości endometrium, u kobiet przyjmujących octan uliprystalu grubość endometrium była istotnie większa (różnica: 4,3%; 95%CI: 2,7; 6,0; p<0,001), jednak biopsje błony śluzowej macicy nie wykazały istotnych zmian klinicznych,
- poziomie estradiolu w surowicy, który był istotnie wyższy w grupie kobiet przyjmujących octan uliprystalu (różnica: 3,3; 95%CI: 2,6; 4,2; p<0,001).

Z powodu zdarzeń niepożądanych z badania wycofała się jedna pacjentka otrzymująca octan uliprystalu oraz sześć pacjentek otrzymujących leuprorelinę. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

### **Wyniki przeglądu badań wtórnych**

Do dnia 13.05.2014 r. w wyniku systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych: MEDLINE, Cochrane Library i EMBASE oraz innych baz danych wymienionych w rozdziale 3.1, zidentyfikowano 1 badanie wtórne, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo octanu uliprystalu porównaniu z placebo oraz leuproreliną.

Celem przeglądu systematycznego wykonanego przez *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* była ocena korzystnych i szkodliwych skutków octanu uliprystalu w leczeniu objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, kwalifikujących się do interwencji chirurgicznej. W dwóch badaniach RCT włączonych do przeglądu wykazano, że octan uliprystalu zmniejszył krwawienie z macicy u większego odsetka pacjentek niż placebo (PEARL I) oraz jest równie skuteczny jak le-

uprorelina, przy zdecydowanie lepszym profilu bezpieczeństwa (PEARL II). Leczenie octanem uliprystalu było dobrze tolerowane o stosunkowo niskiej częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W przedstawionym przeglądzie jednym z głównych punktów oceny była jakość życia kobiet z mięśniakami macicy. W obu badaniach wykazano podobną poprawę jakości życia leczonych kobiet. Autorzy przeglądu zaznaczyli, że brak danych porównawczych dotyczących wyników operacyjnych jest ważnym ograniczeniem obu badań, ponieważ nie ma w nich bezpośrednich dowodów, że stosowanie octanu uliprystalu opóźnia potrzebę zabiegu.

### **Rozszerzenie wskazania terapeutycznego**

Wniosek o rozszerzenie wskazań terapeutycznych został oparty na badaniu klinicznym PEARL III oraz jego rozszerzonej fazie. W toku badań zbadano skuteczność i bezpieczeństwo octanu uliprystalu w powtórzonej (do 4 cykli), trzymiesięcznej terapii dawką 10 mg/dzień u pacjentek z mięśniakami macicy połączonymi z obfitymi krwawieniami.

Przedłużenie terapii octanem uliprystalu wpłynęło korzystnie na redukcję krwawienia u obserwowanych kobiet. Wraz z wydłużeniem czasu leczenia zmniejszyło się krwawienie menstruacyjne oraz wzrósł odsetek pacjentek z wtórnym brakiem miesiączki. Dłuższa terapia octanem uliprystalu zwiększyła redukcję objętości trzech największych mięśniaków. Po drugim cyklu leczenia redukcja przekraczająca połowę objętości początkowej mięśniaków zaobserwowano u ponad 60% pacjentek. Również u ponad 60% pacjentek powtórzona terapia octanem uliprystalu wpłynęła na zwiększenie liczby pacjentek, u których zaobserwowano ponad 25% redukcję objętości macicy. Dłuższa o jeden cykl terapia wpłynęła na zmniejszenie odczuwania bólu oraz znaczną poprawę jakości życia pacjentek z mięśniakami macicy.

Dłuższy okres stosowania octanu uliprystalu przez pacjentki nie wpłynął na zwiększenie występowania zdarzeń niepożądanych. Większą liczbę zdarzeń niepożądanych zgłaszano podczas pierwszego cyklu leczenia. W obu cyklach leczenia ciężkie zdarzenia niepożądane były zgłaszane przez taką samą liczbę pacjentek.

### **Wnioski**

Na podstawie przedstawionych badań wykazano skuteczność octanu uliprystalu w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy.

Octan uliprystalu okazał się skuteczniejszy od placebo we wszystkich raportowanych punktach końcowych. Znacząco wpłynął na redukcję krwawienia oraz na redukcję objętości mięśniaków. Skuteczność octanu uliprystalu przełożyła się na wzrost jakości życia pacjentek oraz na zmniejszenie poziomu bólu.

W porównaniu z leuproreliną wykazano, że octan uliprystalu jest równie skuteczny w redukcji krwawienia menstruacyjnego. Korzystny i długotrwały efekt octanu uliprystalu

na redukcję objętości trzech największych mięśniaków macicy obserwowano przez cały 6-miesięczny okres obserwacji.

Terapie octanem uliprystalu i leuproreliną wykazały podobieństwo w redukcji bólu powiązanego z mięśniakami oraz poprawie jakości życia pacjentek. Odsetek pacjentek zgłaszających uderzenia gorąca (od umiarkowanych do silnych) był znacząco niższy w grupie otrzymującej octan uliprystalu niż w grupie otrzymującej leuprorelinę.





## 2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu (Esmya®) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy.

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzone porównanie z placebo oraz leuproreliną. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w dokumencie [REDAKTOWANE] Octan uliprystalu (Esmya®) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy. Warszawa 2014.1

Tabela poniżej zawiera opis celu analizy przedstawiony według akronimu PICO (Tab. 1).

**Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.**

<b>Populacja</b>	dorośle kobiety w wieku rozrodczym, [REDAKTOWANE], z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy, przed leczeniem operacyjnym
<b>Interwencja</b>	octan uliprystalu (dawkowany zgodnie z ChPL)
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• placebo</li><li>• leuprorelina</li></ul>
<b>Wyniki zdrowotne</b>	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"><li>• zahamowanie krwawienia z macicy,</li><li>• wtórny brak miesiączki,</li><li>• procentowa zmiana objętości mięśniaków,</li><li>• procentowa zmiana objętości macicy,</li><li>• zmiana poziomu hemoglobiny,</li><li>• ocena poziomu bólu,</li><li>• ocena jakości życia.</li></ul> Ocena bezpieczeństwa na podstawie wszystkich raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.

### 3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych octanu uliprystalu (Esmya®) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy.

#### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych oraz metaanaliz dotyczących octanu uliprystalu w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy.

- MEDLINE (PubMed): 1966 -13.05.2014,
- EMBASE (Embase.com): 1980 -13.05.2014,
- Cochrane Library: do 13.05.2014.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Nowym Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*],
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
  - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
  - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
  - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
  - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - MSAC (*Medical Services Advisory Committee*),
  - NOKC (*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*),
  - NZHTA (*New Zealand Health Technology Assessment*),
  - DACEHTA (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*),
  - FinOHTA (*Finnish Office for Health Technology Assessment*),
  - HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),

- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>),
- wyszukiwarek internetowych.

Strategie wyszukiwania zostały zaprojektowane przez jednego autora [REDAKTOR] a następnie sprawdzone przez drugiego [REDAKTOR]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez jednego badacza [REDAKTOR]. Selekcję abstraktów przeprowadzono dwukrotnie. Pierwsza selekcja dotyczyła badań randomizowanych octanu uliprystalu spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu. Ponowną selekcję przeprowadzono pod kątem badań octanu uliprystalu stanowiących dodatkowe źródło danych. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do przeglądu przez co najmniej dwóch spośród autorów [REDAKTOR].

W dniu 10.12.2014 drugi, odrębny badacz [REDAKTOR] powtórzył wyszukiwanie zgodnie ze strategiami zamieszczonymi w Analizie Klinicznej (Aneks 8.1; data odcięcia zgodna z datą pierwotnego wyszukiwania) i zdublował proces selekcji badań na podstawie tytułów i abstraktów (pozostałe etapy procesu wyszukiwania i selekcji badań były zdublowane już wcześniej). Badacz zidentyfikował te same publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu. Odnotowano pełną zgodność pomiędzy ocenami wszystkich badaczy [REDAKTOR]). Lista badań włączonych do przeglądu nie wymagała modyfikacji.

## 3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Kryteria kwalifikacji do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa przedstawiono w Tab. 2.

**Tab. 2. Kryteria selekcji randomizowanych badań klinicznych octanu uliprystalu do przeglądu systematycznego.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
----------	--------------------	---------------------

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	dorośle kobiety, w wieku rozrodczym, z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy, przed leczeniem operacyjnym subpopulacja ██████████ (w miarę dostępności danych)	kobiety w wieku pomenopauzalnym, brak mięśniaków macicy w rozpoznaniu klinicznym.
Interwencja	octanu uliprystalu w dawce 5 mg/dzień	octan uliprystalu stosowany niezgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem
Komparatory	placebo, leuprorelina	inne środki lecznicze stosowane w terapii mięśniaków macicy
Punkty końcowe	-zahamowanie krwawienia z macicy, -wtórny brak miesiączki, -procentowa zmiana całkowitej objętości mięśniaków, -procentowa zmiana objętości macicy, -zmiana poziomu hemoglobiny, -ocena poziomu bólu, -ocena jakości życia,	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	-prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych,	- badania obserwacyjne, - badania opisowe, - artykuły przeglądowe i pogładowe, - opinie ekspertów;
Stan publikacji	- badania opublikowane w formie pełnotekstowej, - badania nieopublikowane, których wyniki zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych,	- badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2006 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych), - raporty badań klinicznych, - abstrakty konferencyjne, - listy do redakcji;
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.	publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski.

### 3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanych uprzednio formularzy – (aneks 8.6) przez autora opracowania ██████████ a następnie sprawdzane wybiórczo pod kątem dokładności przez drugiego badacza ██████████ Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,

- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

### 3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.7).<sup>2</sup> Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, ACA, PP*),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM z 2009 roku* (

Tab. 3).

**Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial, RCT</i> ).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial, CCT</i> ).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).

Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

### 3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, mediany, zakresy, wartości przedziału ufności, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami.

Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczono za pomocą dokładnego testu Fishera. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych z badań randomizowanych obliczano ryzyko względne (ang. *relative risk*, RR) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, RD). W odniesieniu do zmiennych ciągłych obliczano średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD).

W sytuacji, gdy w danym okresie czasowym punkt końcowy oceniono w więcej niż jednym badaniu, przeprowadzono metaanalizę proporcji przy użyciu programu statystycznego StatsDirect. Dla każdej metaanalizy obliczono heterogeniczność danych, przedstawianą najczęściej parametrem statystycznym  $I^2$ . W przypadku metaanalizy dwóch badań (brak statystyki  $I^2$ ), przedstawiano wynik testu Q Cochrane.

Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością ( $I^2 > 50\%$ ), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*). Oszacowana niejednorodność  $I^2 > 75\%$  i/lub wynik testu Q Cochrane  $p < 0,05$  świadczy o bardzo dużej heterogeniczności, wynik takiej analizy należy interpretować z zachowaniem szczególnej ostrożności.

## 4 WYNIKI

### 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych (przeglądy systematyczne i metaanalizy)

Do dnia 13.05.2014 r. w wyniku systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych: MEDLINE, Cochrane Library i EMBASE oraz innych baz danych wymienionych w rozdziale 3.1 zidentyfikowano 1 badanie wtórne, w którym oceniono skuteczność octanu uliprystalu w porównaniu z placebo oraz leuproreliną (Tab. 4, aneks 8.3).

Celem przeglądu systematycznego wykonanego przez *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*<sup>3</sup> była ocena korzystnych i szkodliwych skutków octanu uliprystalu w leczeniu objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, kwalifikujących się do interwencji chirurgicznej. W dwóch badaniach RCT włączonych do przeglądu wykazano, że octan uliprystalu zmniejszył krwawienie z macicy u większego odsetka pacjentek niż placebo (PEARL I) oraz jest w podobnym stopniu skuteczny jak leuprorelina (PEARL II). Leczenie octanem uliprystalu było dobrze tolerowane o stosunkowo niskiej częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W przedstawionym przeglądzie podstawowym punktem oceny skuteczności octanu uliprystalu była jakość życia kobiet z mięśniakami macicy. W obu włączonych do przeglądu badaniach wykazano podobną poprawę jakości życia leczonych kobiet. Autorzy przeglądu zaznaczyli, że brak danych porównawczych dotyczących wyników operacyjnych jest ważnym ograniczeniem obu badań, ponieważ nie ma w nich bezpośrednich dowodów, że stosowanie octanu uliprystalu opóźnia potrzebę zabiegu.

**Tab. 4 Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych i metaanaliz - dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy.**

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wnioski i wnioski
<p>CADTH 2013</p>	<p><b>Cel:</b> ocena korzystnych i szkodliwych skutków octanu uliprystalu w leczeniu oznak lub objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego.</p> <p><b>Synteza w wyników:</b> jakościowa i ilościowa.</p> <p><b>Przeszukiwane bazy (limit czasowy):</b> EMBASE (od 1974 do 04.06.2013), Ovid MEDLINE (In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations), Ovid MEDLINE (od 1946 do 04.06.2013), PubMed, clinicaltrials.gov.</p>	<p><b>Populacja:</b> kobiety w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi mięśniakami macicy, kwalifikujące się do zabiegu chirurgicznego.</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> wszystkie dostępne interwencje farmakologiczne oraz metody inwazyjne wykorzystywane w leczeniu mięśniaków macicy.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> wpływ na jakość życia; kontrola objawów mięśniaków; kontrola krwawienia; liczba pacjentów, która nie poddała się operacji usunięcia mięśniaków; liczba zabiegów inwazyjnych; brak anemii; objętość mięśniaków i macicy; bezpieczeństwo.</p> <p><b>Metodyka badań:</b> RCT.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 5 raportów przedstawiających wyniki z dwóch badań RTC (PEARL I oraz PEARL II)</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> w PEARL I statystycznie więcej pacjentów leczonych octanem uliprystalu osiągnęło PBAC &lt; 75 w porównaniu do placebo (różnica: 72,7%; 95% CI, 55,1%- 83,2%). W PEARL II nie było żadnych statystycznie istotnych różnic między UPA a LA w analizie PP pacjentów z PBAC &lt; 75 (różnica: 1,2%, 95% LCL, -9,3%) lub w analizie ITT (różnica: 1,0%, 95% LCL, -9,4%). W związku z tym UPA okazał się równie skuteczny jak LA. W badaniu PEARL I większa liczba pacjentek w grupie UPA osiągnęła <i>amenorrhoea</i> (różnica: 67,2%; 95% CI, 50,2% - 77,0%), natomiast w PEARL II nie zaobserwowano znaczącej różnicy pomiędzy UPA a LA (-5,2%; 95% CI, -18,7%- 8,6%), jednak czas do wywołania <i>amenorrhoea</i> był krótszy w grupie UPA (6-15 dni) niż w grupie LA (14-28 dni).</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> na podstawie dostępnych wyników autorzy raportu sugerują, że octan uliprystalu jest bardziej skuteczny i mniej kosztowny niż leuprorelina.</p>



## **4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych**

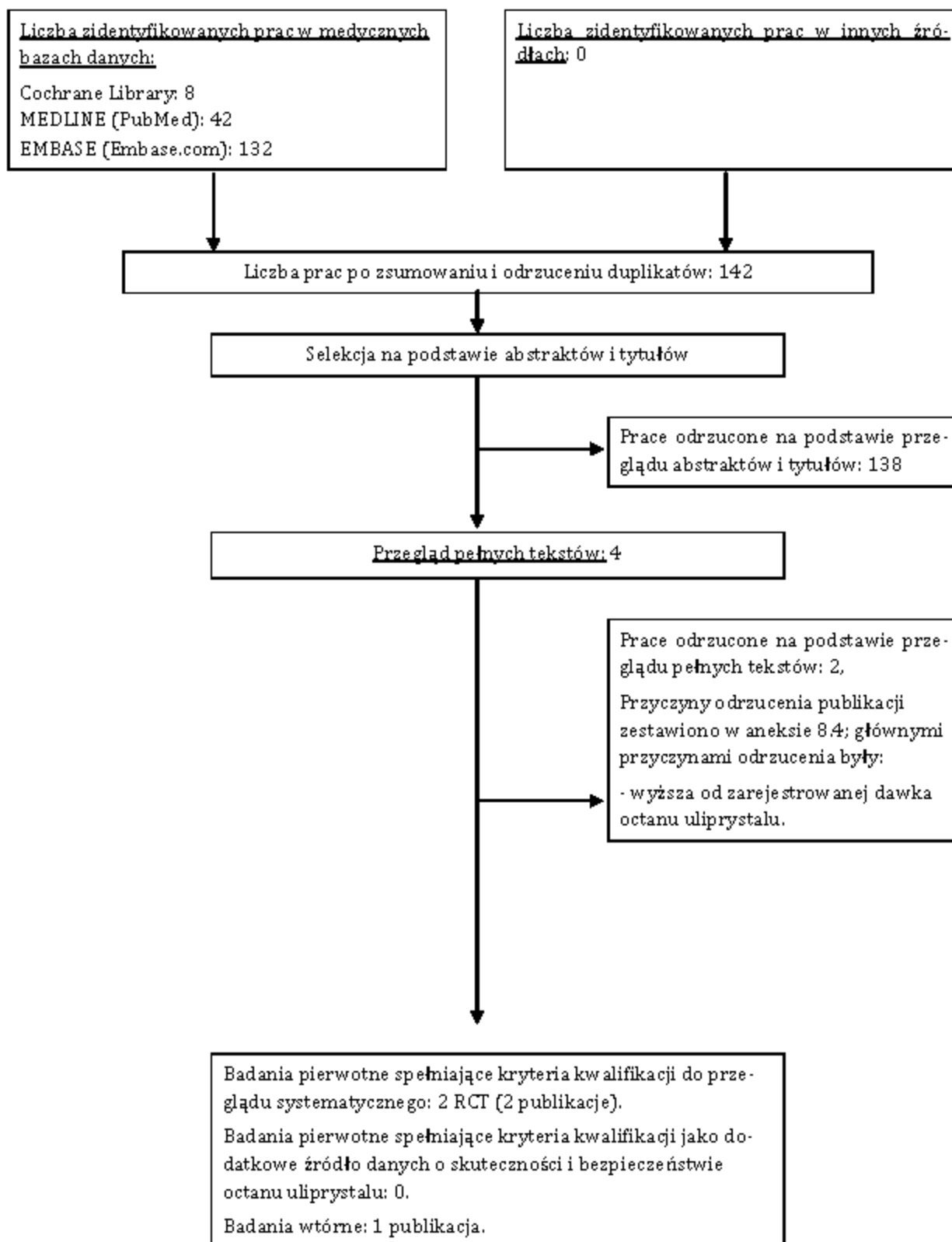
Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były dwukrotnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Pierwsza selekcja dotyczyła badań randomizowanych spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Druga selekcję przeprowadzono pod kątem badań octanu uliprystalu mogących stanowić dodatkowe źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie leku.

Do dnia 13.05.2014 r. odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne octanu uliprystalu: PEARL I<sup>4</sup> oraz PEARL II<sup>5</sup>, które spełniały kryteria kwalifikacji do przeglądu. Badania pierwotne włączone do przeglądu zestawiono w aneksie 8.2.

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań octanu uliprystalu przedstawiono na Ryc. 1.

Nie odnaleziono nieopublikowanych randomizowanych badań octanu uliprystalu z wynikami zamieszczonymi na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa octanu uliprystalu w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy (diagram PRISMA<sup>6</sup>).



#### **4.2.1 Metodologia i wiarygodność badań włączonych do opracowania**

Do przeglądu włączono dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne octanu uliprystalu. W badaniu PEARL I porównanie stanowiło placebo, w badaniu PEARL II leuprorelina. Faza randomizowana w obu badaniach wynosiła jeden cykl leczenia octanem uliprystalu (13 tygodni), następnie pacjentki, które nie przeszły zabiegu usunięcia mięśniaków macicy były monitorowane przez 6 miesięcy.

W obu włączonych badaniach proces randomizacji został przeprowadzony z użyciem stratyfikacji. Czynnikiem warstwującym była rasa pacjentek, dodatkowym czynnikiem warstwującym w badaniu PEARL I był poziom hematokrytu ( $\leq 28\%$  lub  $>28\%$ ). Randomizację pacjentek przeprowadzono przy udziale internetowego, zintegrowanego systemu odpowiedzi głosowej. Randomizacja skutkowała utworzeniem trzech podobnych grup. Pacjentki zostały losowo przydzielone w PEARL I (2:2:1) i PEARL II (1:1:1) do jednej z trzech grup terapeutycznych: octanu uliprystalu 5 lub 10 mg doustnie raz na dobę lub komparatora - placebo (PEARL I) lub leuproreliny 3,75 mg domięśniowo raz na miesiąc (PEARL II). Ponieważ dawka 10 mg/dzień nie jest zarejestrowana w polskim ChPL, dalsza analiza zostanie przeprowadzona na podstawie wyników pacjentek otrzymujących octan uliprystalu w dawce 5 mg/dzień.

Oba badania przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Ocena obu badań w skali Jadad wyniosła 5. Tylko jedna zrandomizowana pacjentka w badaniu PEARL I przydzielona do grupy octanu uliprystalu nie otrzymała leczenia. W obu badaniach odsetek pacjentek, które nie ukończyły badania był zbliżony do siebie i wynosił odpowiednio 4,86% w badaniu PEARL I oraz 4,54% w badaniu PEARL II.

W obu badaniach wzięły udział ogółem 534 kobiety, jednak ze względu na przyjęte kryteria dotyczące interwencji ocenie zostały poddane 342 pacjentki (59,5% pacjentek badania PEARL I oraz 67,8% pacjentek badania PEARL II).

Tab. 5. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odstępek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n/N (%)	Metoda badania	Uwagi
PEARL I	38 ośrodków akademickich w 6 krajach (Czechy, Węgry, Rumunia, Rosja, Ukraina, Indie) <sup>1</sup>	242	13 tyg. faza zaślepiona + 24 tyg. okres obserwacji bez leczenia	kobiety w wieku 18-50 lat, z BMI 18-40 (kg/m <sup>2</sup> ), ze zdiagnozowanymi mięśniakami macicy	octan uliprystalu 5 mg/dzień (N=96) octan uliprystalu 10 mg/dzień (N=94)*	placebo (N=48)	randomizacja: 1/144 (0,69) całe badanie: 7/144 (4,86)	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	wszystkie pacjentki otrzymywały doustnie żelazo w dawce 80 mg Fe <sup>2+</sup> poza badanym lekiem
PEARL II	46 ośrodków w 9 krajach (Polska, Austria, Belgia, Francja, Niemcy, Izrael, Włochy, Holandia, Hiszpania) <sup>2</sup>	292	13 tyg. faza zaślepiona + 24 tyg. okres obserwacji bez leczenia	kobiety w wieku przedmenopauzalnym, w przedziale wiekowym 18 - 50 lat, z BMI 18-40 (kg/m <sup>2</sup> ), ze zdiagnozowanymi mięśniakami macicy	octan uliprystalu 5 mg/dzień (N=97) octan uliprystalu 10 mg/dzień (N=103)*	leuprorelina 3,75 mg domięśniowo, raz na mies. (N=101)	9/198 (4,54)	wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, podwójnie zamaskowane z aktywnym komparatorem	pacjentki otrzymujące octan uliprystalu otrzymywały zastrzyki z placebo, pacjentki otrzymujące leuprorelinę tabletki placebo

\*pacjentki niebrane pod ocenę ze względu na przyjęte kryteria

<sup>1</sup> <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00755755?term=ulipristal+acetate+AND+versus+placebo+AND+fibroid+AND+surgery&rank=1&sect=X4015&view=results>

<sup>2</sup> <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00740831?term=ulipristal+acetate+AND+versus+placebo+AND+fibroid+AND+surgery&rank=2&sect=X4305>

**Tab. 6. Ocena jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.**

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
PEARL I	internetowy, zintegrowany system odpowiedzi głosowej; randomizacja ze stratyfikacją ze względu na: poziom hematokrytu ( $\leq 28\%$ lub $>28\%$ ) oraz rasę (czarna lub inna)	2	2	1	5	tak	IIA	superiority	ITT/modyfikowana ITT	PregLem SA
PEARL II	internetowy, zintegrowany system odpowiedzi głosowej; randomizacja ze stratyfikacją ze względu na rasę	2	2	1	5	tak	IIA	non-inferiority	ITT/PP	PregLem SA

#### 4.2.2 Opis populacji

Oba włączone badania randomizowane były podobne do siebie pod względem kryteriów włączenia i wyłączenia. W obu badaniach wzięty udział kobiety w wieku przedmenopauzalnym, w przedziale wiekowym 18 - 50 lat. U każdej włączonej do badania pacjentki został zdiagnozowany przynajmniej jeden mięśniak o średnicy większej niż 3 cm ale nie większej niż 10 cm. Utrata krwi podczas pierwszych ośmiu dni miesiączki obliczana na podstawie skali PBAC (podrozdział 4.2.3.1) powinna być wyższa niż 100 w obu badaniach. W obu randomizowanych badaniach wielkość macicy pacjentek z mięśniakami powinna być zbliżona do wielkości macicy co najwyżej w 16 tygodniu ciąży. Wszystkie włączone do badania pacjentki musiały kwalifikować się do leczenia operacyjnego. Dokładne kryteria włączenia oraz wyłączenia pacjentek do badań PEARL I oraz PEARL II zostały przedstawione w Tab. 7.

**Tab. 7. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia w randomizowanych badaniach klinicznych z akwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
PEARL I	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kobiety w wieku 18-50 lat o BMI w przedziale 18-40 (kg/m<sup>2</sup>),</li> <li>- wynik wg skali PBAC &gt;100 w pierwszych 8 dniach miesiączki,</li> <li>- anemia powiązana z mięśniakami, definiowana jako poziom hemoglobiny ≤ 10,2 g/dl, anemia bez makrocytozy,</li> <li>- wielkość macicy podobna do wielkości macicy co najwyżej w 16 tygodniu ciąży,</li> <li>- przynajmniej jeden mięśniak o średnicy w przedziale 3 - 10 cm (mierzony przy użyciu USG),</li> <li>- w wszystkie pacjentki kwalifikowały się do leczenia operacyjnego,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- operacje macicy przeprowadzone w przeszłości (poza cięciem cesarskim oraz koniżacją szyjki macicy),</li> <li>- ablacja endometrium lub embolizacja tętnic macicznych,</li> <li>- nowotwory ginekologiczne (obecnie lub w przeszłości),</li> <li>- obecny rozrost śluzówki macicy,</li> <li>- Hb ≤6 g/dl lub każdy inny stan wymagający natychmiastowej transfuzji krwi,</li> <li>- zdiagnozowana hemoglobinopatia,</li> <li>- ciężkie zaburzenia krzepliwości krwi,</li> <li>- duży polip macicy (&gt;2 cm),</li> <li>- jedna lub więcej torbieli jajnika ≥4cm (po miar USG),</li> <li>- leczenie w przeszłości lub obecnie SPRM lub antagonistami GnRH,</li> <li>- leczenie środkami o znanym wpływie na cytochrom CYP3A4,</li> <li>- terapia: progestageny, kwas acetylosalicylowy, kwas mefenamowy, leki przeciwzakrzepowe, antyfibrynolityczne lub leczenie ogólnoustrojowe glikokortykosteroidami,</li> </ul>
PEARL II	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kobiety w wieku 18-50 lat o BMI w przedziale 18-40 (kg/m<sup>2</sup>),</li> <li>- obfite krwawienia z macicy spowodowane mięśniakami (PBAC &gt;100),</li> <li>- co najmniej jeden mięśniak o średnicy w przedziale 3 - 10 cm,</li> <li>- wielkość macicy podobna do wielkości macicy co najwyżej w 16 tygodniu ciąży,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- operacje macicy przeprowadzone w przeszłości (poza cięciem cesarskim oraz koniżacją szyjki macicy),</li> <li>- ablacja endometrium lub embolizacja tętnic macicznych,</li> <li>- nowotwory ginekologiczne (obecnie lub w przeszłości),</li> <li>- obecny rozrost śluzówki macicy,</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	- wszystkie pacjentki kwalifikowały się do leczenia operacyjnego,	- Hb $\leq$ 6 g/dl lub każdy inny stan wymagający natychmiastowej transfuzji krwi, - zdiagnozowana hemoglobinopatia, - ciężkie zaburzenia krzepliwości krwi, - duży polip macicy > 2 cm, - jedna lub więcej torbiel jajnika $\geq$ 4cm (po- miar USG), - leczenie w przeszłości lub obecnie SPRM lub antagonistami GnRH, - leczenie środkami o znanym wpływie na cytochrom CYP3A4, - terapia: progestageny, kwas acetylosalicy- lowy, kwas mefenamowy, leki przeciwza- krzepowe, antyfibrynolityczne lub ogólno- ustrojowe leczenie glikokortykosteroidami,

W badaniu PEARL I średni wiek zakwalifikowanych kobiet wynosił niecałe 42 lata, natomiast w badaniu PEARL II był bliski 41 lat. Średnia objętość mięśniaków w badaniu PEARL I została przedstawiona po zsumowaniu objętości wszystkich mięśniaków w macicy, natomiast w badaniu PEARL II tylko dla trzech największych zaobserwowanych w macicy mięśniaków. Wyniki obliczane za pomocą skali PBAC w badaniu PEARL I były zbliżone do 400, natomiast w badaniu PEARL II wartości wg skali PBAC były zbliżone do 300. Objętość macicy pacjentek była znacznie większa w badaniu PEARL I (ponad 300 cm<sup>3</sup>) niż w drugim badaniu (niecałe 200 cm<sup>3</sup>). Szczegółowa charakterystyka populacji z badań randomizowanych włączonych do przeglądu została przedstawiona w Tab. 8.

Tab. 8. Charakterystyka populacji w badaniach zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy.

Charakterystyka	PEARL I		PERAL II	
	octan uliprystalu 5 mg (N=95)	placebo (N=48)	octan uliprystalu 5 mg (N=97)	leuprorelina 3,75 mg (N=101)
wiek, średnia ± SD; lata	41,2 ± 5,9	41,6 ± 5,6	40,1 ± 6,2	40,3 ± 6,2
rasa				
biała, n (%)	84 (88)	41 (85)	83 (86)	85 (84)
czarna, n (%)	-	-	9 (9)	9 (9)
azjatycka, n (%)	11 (12)	7 (15)	-	-
inna, n (%)	-	-	5 (5)	7 (7)
waga, średnia ± SD; kg	70,1 ± 13,6	64,7 ± 12,5	68,3 ± 12,3	67,9 ± 12,2
BMI, średnia ± SD; kg/m <sup>2</sup>	25,9 ± 4,6	24,6 ± 4,4	25,4 ± 4,1	24,9 ± 4,1
grubość endometrium, średnia ± SD; mm	6,77 ± 3,05	8,25 ± 3,51	8,9 ± 4,2	9,0 ± 3,9
<b>Per-protocol</b>	<b>N=95</b>	<b>N=48</b>	<b>N=93</b>	<b>N=93</b>
PBAC, mediana (zakres)	386 (235 - 627)	376 (241 - 608)	286 (190 - 457)	297 (189 - 443)
objętość macicy podczas badania prze-	337,6 (236,1 - 502,8)	318,8 (216,0 - 496,3)	199,4 (149,6 - 315,0)	199,9 (138,2 - 271,9)



	PEARL I		PERAL II	
siewowego, mediana (zakres); cm <sup>3</sup>				
całkowita objętość mięśniaków <sup>‡</sup> podczas badania przesiewowego, mediana (zakres); cm <sup>3</sup>	100,7 (40,0-205,3)	61,9 (24,8 -158,9)	-	-
całkowita objętość trzech największych mięśniaków podczas badania przesiewowego, mediana (zakres); cm <sup>3</sup>	-	-	79,6 (30,3 - 151,0)	59,2 (27,8 - 156,3)
rodzaje mięśniaków, n/N (%)**				
podśluzówkowe	50/89 (56)	25/45 (56)	21/93 (22,6)	17/93 (18,3)
śródcienne	58/89 (65)	36/45 (80)	72/93 (77,4)	80/93 (86,0)
podsurowicówkowe	25/89 (28)	9/45 (20)	36/93 (38,7)	32/93 (34,4)
tylko mięśniaki podsurowicówkowe, n/N (%)	4/89 (4)	1/45 (2)	13/93 (14,0)	10/93 (10,8)
deformacje jamy macicy, n/N (%)	75/92 (82)	41/47 (87)	48/93 (51,6)	56/93 (60,2)
hemoglobina, średnia ± SD; g/dl	9,32 ± 1,50	9,55 ± 1,18	12,4 ± 1,6	12,1 ± 1,8
ocena bólu				

<sup>‡</sup> suma objętości wszystkich pojedynczych mięśniaków

\*\* pacjentki mogą mieć więcej niż jeden typ mięśniaków

	PEARL I		PERAL II	
skala SF- MPQ, mediana (zakres)	6,5 (3,0-15,0)	8,5 (3,0-18,0)	9,0 (4,0 - 17,0)	7,0 (3,0 - 17,5)
skala VAS, mediana (zakres)	39 (15,0-64,0)	49,5 (16,5-74,0)	49,0 (23,5 - 59,0)	46,0 (21,0 - 62,0)
jakość życia				
<i>Measurement of discomfort Questionnaire</i> , mediana (zakres)	14,0 (10,0-19,0)	16,0 (13,5-18,0)	.	.
UFS- QoL (HRQL), średnia ± SD	.	.	53,3 ± 19,9	50,1 ± 24,9
nasilenie objawów wg UFS- QoL, mediana (zakres)	.	.	54,0 ± 20,0	52,5 ± 21,7

### **4.2.3 Opis punktów końcowych**

Głównym punktem końcowym ocenianym w obu zakwalifikowanych badaniach był odsetek pacjentek ze zredukowanym krwawieniem z macicy definiowanym jako wartość wg skali PBAC  $< 75$  w 13 tygodniu terapii. Dodatkowo w badaniu PEARL I za pierwszorzędowy punkt końcowy została przyjęta procentowa zmiana całkowitej objętości mięśniaków macicy.

Drugorzędowe punkty końcowe ocenianie w obu badaniach to wtórny brak miesiączki scharakteryzowany jako wynik wg skali PBAC  $\leq 2$  (oceniany przez 28 kolejnych dni), redukcja krwawienia, jako zmiana wartości wg skali PBAC (oceniana przez 28 kolejnych dni) oraz zmniejszenie objętości mięśniaków oraz macicy. W obu badaniach oceniano również poziom bólu oraz jakość życia kobiet biorących udział w badaniu. Opis obrazowego wykresu oceny krwawienia (PBAC) został przedstawiony w podrozdziale 4.2.3.1. Kwestionariusze, wykorzystane we włączonych badaniach podczas oceny poziomu bólu oraz jakości życia zostały opisane w aneksie 1.1.

Częstość oraz nasilenie zdarzeń niepożądanych (zgłaszane przez pacjentki biorące udział w badaniu lub przez badaczy) rejestrowano na standardowych formularzach podczas każdej wizyty kontrolnej aż do 17 tygodnia od rozpoczęcia badań PEARL I oraz PEARL II. Ponadto zdarzenia niepożądane występujące później niż do 4 tygodni po zakończeniu okresu leczenia również były rejestrowane, jeżeli powiązano ich wystąpienie ze stosowaniem badanego leku, protokołem badania lub były powiązane z krwotokiem z macicy. Ciężkie zdarzenia niepożądane rejestrowano do 38 tygodnia od rozpoczęcia badania (6 miesięcy od zakończenia badań). Dodatkowym punktem oceniającym bezpieczeństwo octanu uliprystalu była ocena zmian śluzówki macicy kobiet biorących udział w obu badaniach.

W obu włączonych randomizowanych badaniach w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa mierzono poziomy hormonów, glukozy oraz cholesterolu we krwi badanych kobiet. Dodatkowo w badaniu PEARL II zostały zbadane zmiany w poziomie markerów obrotu kostnego.

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z fazy przedłużonej, w której obserwacji zostały poddane pacjentki, które nie przeszły operacji usunięcia mięśniaków macicy, zostały przedstawione na podstawie danych z 26 i 38 tygodnia od rozpoczęcia badań PEARL I oraz PEARL II.

Zestawienie wszystkich punktów końcowych ocenianych w obu włączonych badaniach przedstawia Tab. 9.

**Tab. 9. Zestawienie punktów końcowych badań randomizowanych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu w leczeniu mięśniaków macicy.**

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
PEARL I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentek ze zredukowanym krwawieniem z macicy w 13 tyg. terapii (PBAC &lt; 75)</li> <li>• procentowa zmiana całkowitej objętości mięśniaków macicy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wtórny brak miesiączki (PBAC ≤ 2)</li> <li>• redukcja krwawienia (na podstawie wyniku wg skali PBAC)</li> <li>• liczba pacjentek ze zmniejszoną objętością mięśniaków o ≥ 25%</li> <li>• liczba pacjentek ze zmniejszoną objętością macicy o ≥ 25%</li> <li>• zmiany poziomu hemoglobiny, hematokrytu oraz poziomu żelaza</li> <li>• ocena poziomu bólu</li> <li>• ocena jakości życia</li> <li>• zmiany endometrium</li> <li>• bezpieczeństwo</li> <li>• dodatkowa ocena bezpieczeństwa, określona przez poziom: estradiolu w surowicy, progesteronu, kortykotropiny, tyreotropiny, prolaktyny, glukozy oraz cholesterolu</li> </ul>
PEARL II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentek ze zredukowanym krwawieniem z macicy w 13 tyg. terapii (PBAC &lt; 75)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wtórny brak miesiączki (PBAC ≤ 2)</li> <li>• redukcja krwawienia (na podstawie wyniku wg skali PBAC)</li> <li>• zmniejszenie objętości trzech największych mięśniaków</li> <li>• zmniejszenie objętości macicy</li> <li>• zmiany poziomu hemoglobiny, hematokrytu oraz poziomu żelaza</li> <li>• ocena poziomu bólu</li> <li>• ocena jakości życia</li> <li>• poziom estradiolu w surowicy</li> <li>• uderzenia gorąca</li> <li>• zmiany endometrium</li> <li>• dodatkowa ocena bezpieczeństwa, określona przez zmiany w poziomie: markerów obrotu kostnego, progesteronu, kortykotropiny, tyreotropiny, prolaktyny, glukozy oraz cholesterolu</li> </ul>

#### 4.2.3.1 Obrazowy wykres oceny krwawienia (PBAC)<sup>#</sup>

Skala PBAC (ang. *Pictorial Blood Assessment Chart*) służy do oceny utraty krwi menstruacyjnej.

Pacjentki wyposażone w standardowe materiały sanitarne, rejestrują codziennie ilość stosowanych podpasek oraz tamponów w tabeli w zależności od stopnia zakrwawienia.

Punkty przyznawane są odpowiednio: za lekko zakrwawiony tampon/podpaskę- 1pkt, za umiarkowanie nasycenie- 5 pkt, za całkowicie nasycony tampon- 10 pkt, za całkowicie nasyconą podpaskę- 20 pkt. Za małe plamy na ubraniu- 1 pkt, duże- 5 pkt. Wszystkie wyniki zostają zsumowane na koniec obserwacji. Schemat tabeli PBAC został przedstawiony na Ryc. 2.

Wyniki miesięczne wg skali PBAC mieszczą się w przedziale od 0 (brak miesiączki) do ponad 500, wyższe wartości wskazują na bardziej obfite krwawienie. W obu badaniach obfite krwawienie miesięczne (*menorrhagia*) zdefiniowano jako wynik wg skali PBAC powyżej 100 co odpowiada utracie > 80 ml krwi.

Ryc. 2 Tabela do oznaczenia wyniku PBAC

Day 1 of Menstruation:

Score	Towels	1	2	3	4	5	6	7	8
		No bleeding <input type="checkbox"/>							
1									
5									
20									
	Tampons	No bleeding <input type="checkbox"/>							
1									
5									
10									
1	Small Clots /Flooding								
5	Large Clots /Flooding								
Score (investigator use only)									
		Sum Score for first 8 days (investigator use only)							

Large clots/flooding 3.0 cm

Small clots/flooding 2.0 cm

<sup>#</sup> suplement badania PEARL I oraz PEARL II

## 4.2.4 Porównanie z placebo

### 4.2.4.1 Skuteczność octanu uliprystalu w porównaniu z placebo

#### 4.2.4.1.1 Redukcja krwawienia z macicy

Po zakończeniu 13 tygodniowej terapii u 91,5% kobiet przyjmujących octan uliprystalu nastąpiła redukcja krwawienia (PBAC < 75) w porównaniu do 18,8% kobiet otrzymujących placebo (p<0,001; Tab. 10). Redukcja krwawienia u ponad 75% kobiet otrzymujących octan uliprystalu nastąpiła w ciągu pierwszych 8 dni badania (Tab. 10).

**Tab. 10. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo: procent pacjentek ze zredukowanym krwawieniem (PBAC < 75).**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Placebo			P	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
pacjentki ze zredukowanym krwawieniem z macicy	86	94	91,5	9	48	18,8	<0,001	4,88 (2,70; 8,82) p<0,0001	0,73 (0,60; 0,85) p<0,001

Ponadto w badaniu PEARL I wykazano znaczną różnicę w redukcji krwawienia (na podstawie wyniku wg skali PBAC) w grupie pacjentek otrzymujących octan uliprystalu w porównaniu do grupy pacjentek otrzymujących placebo. Ocena krwawienia wg skali PBAC została wykonana dwukrotnie: pomiędzy 5 - 8 tygodniem oraz 8 - 12 tygodniem badania. Statystycznie istotna redukcja krwawienia (podana jako mediana o wartości ponad 300 punktów PBAC, p <0,001) została zaobserwowana u pacjentek przyjmujących octanu uliprystalu pod koniec obu okresów obserwacji (Tab. 11).

**Tab. 11. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo: redukcja krwawienia z macicy na podstawie wyniku wg skali PBAC.**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Placebo			p	Różnica UPA vs placebo <sup>3</sup> (95% CI)
	zmiana, mediana	zakres	N	zmiana, mediana	zakres	N		
<b>faza randomizowana</b>								
redukcja krwawienia na koniec 8 tyg.	-327	-541 do -195	95	-34	-185 do -167	48	<0,001	-341 (-469 do -233)
redukcja krwawienia na koniec 12 tyg.	-329	-571 do -205	95	-59	-216 do -58	48	<0,001	-291 (-399 do -194)

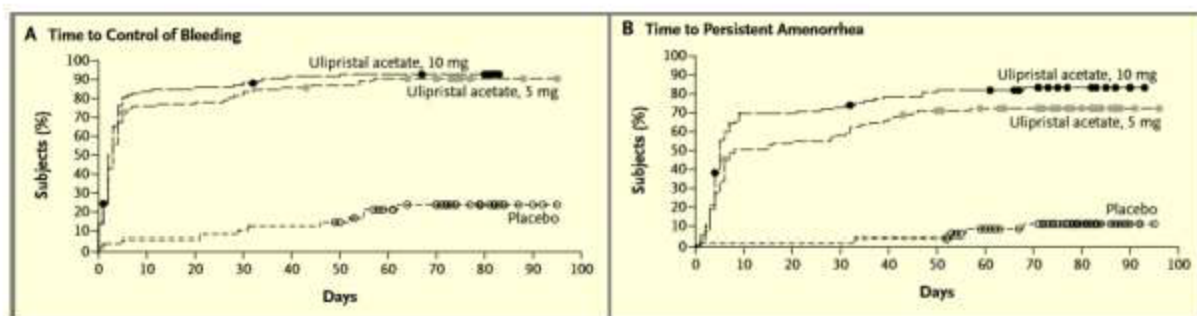
<sup>3</sup> wszystkie przedstawione różnice (UPA vs placebo) obliczone z median zostały podane za publikacją badania PEARL I; różnice obliczono przy użyciu estymatora Hodgesa-Lehmana

Pacjentki, u których nie przeprowadzono zabiegu usunięcia mięśniaków macicy zostały poddane dalszej obserwacji, do 38 tygodnia od rozpoczęcia badania. W obu obserwowanych grupach po zakończeniu fazy zaślepionej redukcja krwawienia względem wartości początkowych była nieznaczna i utrzymywała się na stałym poziomie (Tab. 12).

Tab. 12. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo w fazie przedłużonej: redukcja krwawienia na podstawie wyniku wg skali PBAC

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Placebo			p	Różnica UPA vs placebo (95% CI)
	zmiana, mediana	zakres	N	zmiana, mediana	zakres	N		
wartość początkowa	321	219 - 536	50	351	234 - 640	26	-	-
redukcja krwawienia na koniec 26 tyg.	-75	-247 do 73	50	-94	-249 do 108	26	-	-
redukcja krwawienia na koniec 38 tyg.	-81	-195 do 27	50	-113	-273 do 179	26	-	-

Ryc. 3. Wykresy przedstawiające czas potrzebny do: A - redukcji krwawienia (PBAC <75) oraz B - do wtórnego braku miesiączki (źródło: badanie PEARLI).<sup>4</sup>



#### 4.2.4.1.2 Wtórny brak miesiączki

Wtórny brak miesiączki (*amenorrhea*), zdefiniowany jako wynik wg skali PBAC  $\leq 2$ , zaobserwowano u 72,6% kobiet leczonych octanem uliprystalu w porównaniu do niecałkowicie 7% pacjentek przyjmujących placebo ( $p < 0,001$ , Tab. 13). Blisko 50% pacjentek osiągnęło wynik wg skali PBAC  $\leq 2$  już w pierwszych 10 dniach stosowania octanu uliprystalu (Ryc. 3). Miesiączka wystąpiła ponownie po średnio 30 dniach po zakończeniu przyjmowania octanu uliprystalu.

Tab. 13. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo: wtórny brak miesiączki.

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
brak miesiączki (PBAC $\leq 2$ )	69	95	72,6	3	48	6,3	<0,001	11,62 (3,86; 35,00) p<0,0001	0,66 (0,55; 0,78) p<0,001

#### 4.2.4.1.3 Procentowa zmiana całkowitej objętości mięśniaków macicy

Objętość mięśniaków macicy została zmierzona przy pomocy badania MRI w 13 tygodniu od rozpoczęcia badania PEARL I. Objętość wszystkich mięśniaków zmniejszyła się o 21,2% po terapii octanem uliprystalu, wzrosła natomiast o 3% w grupie otrzymującej placebo (p=0,002, Tab. 14).

**Tab. 14. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo: procentowa zmiana całkowitej objętości mięśniaków macicy.**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Placebo			P	Różnica UPA vs placebo pkt % (95% CI)
	zmiana, mediana	zakres	N	zmiana, mediana	zakres	N		
<b>faza randomizowana</b>								
procentowa zmiana całkowitej objętości mięśniaków	-21,2	-41,2 do -1,1	95	3	-19,7 do 23,0	48	0,002	-22,6 (-36,1 do -8,2)

W 26 tygodniu od rozpoczęcia badania u pacjentek, które otrzymywały octan uliprystalu w fazie randomizowanej objętość mięśniaków zmniejszyła się o 4,1% podczas gdy w grupie kontrolnej wzrosła o 2,9%. Na koniec 6 miesięcznego okresu obserwacji w obu grupach procentowa objętość mięśniaków wzrosła względem wartości zmierzonych na początku badania (Tab. 15).

**Tab. 15. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo w fazie przedłużonej: procentowa zmiana całkowitej objętości mięśniaków macicy.**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Placebo			P	Różnica UPA vs placebo (95% CI)
	zmiana, mediana	zakres	N	zmiana, mediana	zakres	N		
<b>wartość początkowa</b>	<b>81,3</b>	<b>32,6 - 166,8</b>	<b>49</b>	<b>41,5</b>	<b>21,65 - 108,1</b>	<b>26</b>	-	-
procentowa zmiana całkowitej objętości mięśniaków w 26 tyg.	-4,1	-49,0 do 12,6	49	2,9	-8,4 do 34,0	26	-	-
procentowa zmiana całkowitej objętości mięśniaków w 38 tyg.	6,6	-23,4 do 31,0	49	9,7	-21,8 do 28,2	26	-	-

#### 4.2.4.1.4 Liczba pacjentek ze zmniejszoną objętością mięśniaków macicy o co najmniej 25%

W 13 tygodniu badania u znacząco większej liczby pacjentek stosujących octan uliprystalu zauważono zmniejszenie objętości mięśniaków macicy o przynajmniej 25% (41,2% vs. 17,8%, p=0,01; Tab. 16).



**Tab. 16. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo: liczba pacjentek ze zmniejszoną objętością mięśniaków macicy o co najmniej 25%**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Placebo			P	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
zmniejszenie $\geq$ 25% objętości mięśniaków macicy	35	85	41,2	8	45	17,8	0,01	2,32 (1,18; 4,56) p=0,015	0,23 (0,08; 0,39) p=0,003

#### 4.2.4.1.5 Liczba pacjentek ze zmniejszoną objętością macicy o co najmniej 25%

Odsetek pacjentek u których zaobserwowano przynajmniej 25% zmniejszenie objętości macicy względem początkowej objętości, w grupie stosującej octan uliprystalu wyniósł 34,1% podczas gdy w grupie otrzymującej placebo tylko 6,4% (p<0,001; Tab. 17).

**Tab. 17. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo: liczba pacjentek ze zmniejszoną objętością macicy o co najmniej 25%.**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Placebo			P	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
zmniejszenie $\geq$ 25% objętości macicy	30	88	34,1	3	47	6,4	<0,001	5,34 (1,72;16,58) p=0,004	0,28 (0,16; 0,40) p<0,001

#### 4.2.4.1.6 Zmiany poziomu hemoglobiny i hematokrytu

Po 13 tygodniach terapii, w grupie pacjentek przyjmujących octan uliprystalu zaobserwowano znaczący wzrost poziomu hemoglobiny oraz hematokrytu (Tab. 18).

**Tab. 18. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo: zmiany poziomu hemoglobiny i hematokrytu.**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Placebo			P	MD (95%CI)
	średnia zmiana	SD	N	średnia zmiana	SD	N		
poziom hemoglobiny (g/dl)	4,25	1,9	95	3,1	1,68	48	<0,001	1,15 (0,54; 1,76) p<0,001
poziom hematokrytu (%)	10,44	4,97	95	7,62	4,45	48	<0,001	2,82 (1,21; 4,43) p<0,001

Po zakończeniu 13 tygodniowej terapii większy odsetek pacjentek, które równocześnie charakteryzowały się wyższym poziomem hemoglobiny oraz hematokrytu został zaobserwowany w grupie przyjmującej octan uliprystalu (Tab. 19).

**Tab. 19. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo: liczba pacjentek z poziomem hemoglobiny powyżej 12 g/dl oraz hematokrytem wyższym niż 36%.**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
hemoglobina >12 g/dl oraz hematokryt >36%	81	95	85,2	37	48	77,1	0,249	1,11 (0,93; 1,32) p=0,260	-

#### 4.2.4.1.7 Ocena poziomu bólu

W porównaniu do placebo w grupie pacjentek stosujących octan uliprystalu ocena poziomu bólu wg SF-MPQ zmniejszyła się. Poziom bólu wg skali VAS był mniejszy w grupie pacjentek stosujących octan uliprystalu w porównaniu do placebo (Tab. 20).

**Tab. 20. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo: ocena poziomu bólu wg Short Form of the McGill Pain Questionnaire oraz wg skali VAS.**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Placebo			p	Różnica UPA vs placebo (95% CI)
	zmiana, mediana	zakres	N	zmiana, mediana	zakres	N		
<b>faza randomizowana</b>								
poziom bólu wg SF-MPQ	-5	-8,0 do -2,0	95	-2,5	-6,3 do 1,0	48	0,1	-2,0 (-4,0 do 0,0)
poziom bólu wg skali VAS	-30,0	-51,0 do -6,0	95	-16,5	-47,0 do 4,0	48	0,09	-12,0 (-25,0 do 1,0)

W ciągu 6 miesięcy od zakończenia fazy zaślepienia u wszystkich poddanych obserwacji kobiet poziom bólu nieznacznie zmniejszył się względem wartości sprzed rozpoczęcia terapii. W obu obserwowanych grupach zmierzone zmiany były do siebie zbliżone (Tab. 21).

**Tab. 21. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo w fazie przedłużonej: ocena poziomu bólu wg Short Form of the McGill Pain Questionnaire oraz wg skali VAS.**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Placebo			p	Różnica UPA vs placebo (95% CI)
	zmiana, mediana	zakres	N	zmiana, mediana	zakres	N		
<b>SF-MPQ</b>								
wartość początkowa	6,0	2,0 - 10,0	54	7,0	2,0 - 18,0	29	-	-
poziom bólu w 26 tyg.	-2,5	-6,5 do -0,1	54	-5,0	-9,0 do 0,0	29	-	-
poziom bólu w 38 tyg.	-2,0	-5,0 do 0,0	54	-5,0	-9,0 do 0,0	29	-	-
<b>VAS</b>								
wartość początkowa	35,5	15,0 - 55,0	54	48,0	14,0 - 73,0	29	-	-

poziom ból w 26 tyg.	-21,0	-36,0 do -4,0	54	-20,5	-57,5 do 0,5	29	-	-
poziom ból w 38 tyg.	-18,0	-35,0 do -5,0	54	-15,5	-53,0 do 0,0	29	-	-

#### 4.2.4.1.8 Ocena jakości życia

W porównaniu do pacjentek stosujących placebo jakość życia pacjentek otrzymujących octan uliprystalu poprawiła się poprzez zmniejszenie odczucia dyskomfortu związanego z mięśniami macicy ( $p=0,001$ ; Tab. 22).

**Tab. 22. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo: ocena jakości życia wg *Measurement of discomfort Questionnaire*.**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Placebo			p	Różnica UPA vs placebo (95% CI)
	zmiana, mediana	zakres	N	zmiana, mediana	zakres	N		
<b>faza randomizowana</b>								
jakość życia	-9,0	-13,0 do -6,0	95	-6,0	-9,0 do -2,0	48	0,001	-4,0 (-6,0 do -1,0)

W obu obserwowanych grupach, po zakończeniu fazy zaślepionej, jakość życia pacjentek poprawiła się na skutek dalszego spadku odczucia dyskomfortu związanego z mięśniami macicy (Tab. 23).

**Tab. 23. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo w fazie przedłużonej: ocena jakości życia wg *Measurement of discomfort Questionnaire*.**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Placebo			p	Różnica UPA vs placebo (95% CI)
	zmiana, mediana	zakres	N	zmiana, mediana	zakres	N		
wartość początkowa	12,0	9,0 - 17,0	54	16,0	(12,0 -18,0	29	-	-
jakość życia w 26 tyg.	-4,0	-10,0 do -1,0	54	-6,0	-9,5 do 0,0	29	-	-
jakość życia w 38 tyg.	-5,0	-10,0 do -1,0	54	-6,5	-9,5 do -3,5	29	-	-

#### 4.2.4.2 Bezpieczeństwo octanu uliprystalu w porównaniu z placebo

##### 4.2.4.2.1 Zdarzenia niepożądane

Wskaźnik wystąpienia raportowanych zdarzeń niepożądanych nie różnił się istotnie pomiędzy badanymi grupami. Ból głowy oraz zaparcia były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi wywoływanymi przez octan uliprystalu (u 4,2% pacjentek), jednak zdarzenia te nie wystąpiły istotnie częściej niż w grupie placebo. Wszystkie działania niepożądane raportowane do 17 tygodnia od rozpoczęcia badania PEARL I zostały przedsta-

wione w Tab. 24. Uderzenia gorąca w obu grupach występowały u mniej niż 3% pacjentek.

**Tab. 24. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu PEARLI.**

Zdarzenie niepożądane	Octan uliprystalu			Placebo			P	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane	47	95	49,5	22	48	45,8	0,725	1,08 (0,75; 1,56) p=0,684	-
ból głowy	4	95	4,2	2	48	4,2	1,000	1,01 (0,19; 5,32) p=0,990	-
ból/tkliwość lub dyskomfort piersi	2	95	2,1	0	48	0,0	0,551	2,55 (0,12; 52,13) p=0,543	-
ból brzucha	2	95	2,1	2	48	4,2	0,602	0,51 (0,07; 3,48) p=0,488	-
gorączka	3	95	3,2	2	48	4,2	1,000	0,76 (0,13; 4,38) p=0,757	-
hipercholesterolemia	3	95	3,2	1	48	2,1	1,000	1,52 (0,16; 14,19) p=0,715	-
niedoczynność tarczycy	2	95	2,1	0	48	0,0	0,551	2,55 (0,12; 52,13) p=0,543	-
zaparcia	4	95	4,2	1	48	2,1	0,664	2,02 (0,23; 17,59) p=0,524	-
hipertrójglicydemia	3	95	3,2	1	48	2,1	1,000	1,52 (0,16; 14,19) p=0,715	-
grypa	1	95	1,1	1	48	2,1	1,000	0,51 (0,03; 7,90) p=0,627	-
zawroty głowy	1	95	1,1	0	48	0,0	1,000	1,53 (0,06; 36,90) p=0,793	-

Zdarzenie niepożądane	Octan uliprystalu			Placebo			p	RR	RD
zapalenie nosogardła	3	95	3,2	0	48	0,0	0,551	3,57 (0,19; 67,80) p=0,396	-
dysmenorrhea*	0	95	0,0	2	48	4,2	0,111	0,10 (0,00; 2,09) p=0,138	-

\* bolesne miesiączkowanie

#### 4.2.4.2.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Do 13 tygodnia badania odnotowano w grupie pacjentek otrzymujących placebo jedno ciężkie zdarzenie niepożądane (mięśniaki przechodzące przez szyjkę macicy). W obu badanych grupach z powodu wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych z badania wycofało się po jednej pacjentce. W grupie octanu uliprystalu były to zmiany endometrium macicy, natomiast w grupie placebo rak piersi. Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą octanu uliprystalu, a grupą placebo dla dowolnego odnotowanego ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Wszystkie ciężkie zdarzenia odnotowane od rozpoczęcia do 38 tygodnia badania zostały przedstawione w Tab. 25.

Tab. 25. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu PEARL I.

Zdarzenie niepożądane	Octan uliprystalu			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane	2	95	2,1	3	48	6,3	0,335	0,34 (0,06; 1,95) p=0,224	-
mięśniaki przechodzące przez szyjkę macicy	0	95	0,0	1	48	2,1	0,336	0,17 (0,01; 4,10) p=0,275	-
ciężkie działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania	1	95	1,1	1	48	2,1	1,000	0,51 (0,03; 7,90) p=0,627	-
ciężkie zdarzenia niepożądane w ciągu 4 tyg. (do 17 tyg.) od zakończenia terapii:									
krwotok z macicy	1	95	1,1	0	48	0,0	1,000	1,53 (0,06; 36,90) p=0,793	-
rak piersi	0	95	0,0	1	48	2,1	0,336	0,17 (0,01; 4,10) p=0,275	-

krwotok z jajnika	1	95	1,1	0	48	0,0	1,000	1,53 (0,06; 36,90) p=0,793	-
menometrorrhagia *	0	95	0,0	1	48	2,1	0,336	0,17 (0,01; 4,10) p=0,275	-

\* ciężkie zdarzenie niepożądane w okresie 17-38 tyg.; nieregularne, obfite krwawienia miesięczne

#### 4.2.4.2.3 Zmiany endometrium

U pacjentek przyjmujących octan uliprystalu nie zauważono istotnych zmian grubości endometrium w porównaniu do pacjentek otrzymujących placebo (Tab. 26).

**Tab. 26. Średnia grubość endometrium kobiet uczestniczących w badaniu PEARL I.**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Placebo			P	Różnica UPA vs placebo (95% CI)
	średnia	SD	N	średnia	SD	N		
grubość endometrium [mm] w 13 tyg.	8,67	6,12	95	8,22	3,46	48	bd	0,45 [-1,68 do 2,58]*

\*za publikacją PEARL I

W 13 tygodniu badania zostały zbadane próbki endometrium pobrane podczas biopsji. Przeprowadzone badania nie wykazały zmian nowotworowych, stanów przednowotworowych oraz hiperplazji endometrium. Niefizjologiczne zmiany w endometrium zostały zaobserwowane u 62% pacjentek otrzymujących octan uliprystalu oraz u 6% w grupie placebo. Zmiany zanikły po 6 miesiącach od zakończenia badania, oprócz jednego zdarzenia w grupie placebo: złożonego atypowego przerostu endometrium.

#### 4.2.4.2.4 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa: zmiany poziomu hormonów i lipidów

Nie odnotowano znaczących różnic w zmianie poziomu cholesterolu, glukozy, estradiolu, kortykotropiny oraz prolaktyny między badanymi grupami. Poziom estradiolu w surowicy kobiet stosujących octan uliprystalu w badaniu PEARL I był zgodny ze średnimi wartościami tego hormonu mierzonymi w fazie folikularnej u kobiet przed menopauzą (60-150 pg/ml). Poziom cholesterolu nieznacznie wzrósł u wszystkich kobiet biorących udział w badaniu, jednak zmiany te nie były istotne statystycznie.

#### 4.2.4.2.5 Przeprowadzone zabiegi operacyjne

Mniej niż połowa pacjentek z każdej badanej grupy (45,1% pacjentek przyjmujących octan uliprystalu oraz 40,4% z grupy placebo) poddała się operacji usunięcia mięśniaków po zakończeniu badania PEARL I. Poniżej w Tab. 27 przedstawiono rodzaj oraz liczbę przeprowadzonych zabiegów w każdej grupie. Pacjentki, które nie miały wykona-

nego zabiegu chirurgicznego pozostały pod obserwacją przez następne 6 miesięcy (do 38 tygodnia od rozpoczęcia badania).

**Tab. 27. Rodzaj oraz liczba zabiegów przeprowadzonych po zakończeniu 13 tygodnia badania PEARL I.**

Zabieg	Octan uliprystalu			Placebo		
	n	N	%	n	N	%
histerektomia (drogą laparotomii)	11	41	26,8	10	19	52,6
histerektomia (laparoskopowa lub przezpochwowa)	7	41	17,1	-	-	-
miomektomia	12	41	29,3	5	19	26,3
embolizacja tętnic macicznych	11	41	26,8	4	19	21,1

#### 4.2.5 Porównanie z leuproreliną

##### 4.2.5.1 Skuteczność octanu uliprystalu w porównaniu z leuproreliną

###### 4.2.5.1.1 Redukcja krwawienia z macicy

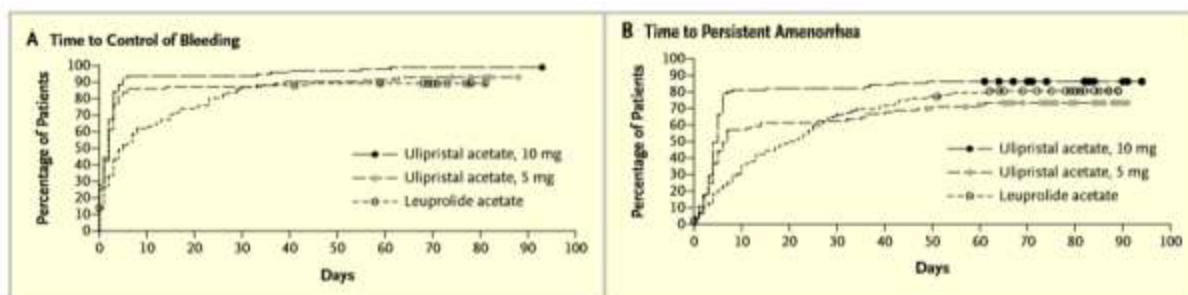
Octanu uliprystalu jest równie skuteczny w redukcji krwawienia jak leuprorelina (Tab. 28). Nadmierne krwawienie było kontrolowane znacznie szybciej u pacjentek otrzymujących octan uliprystalu (Ryc. 4).

**Tab. 28. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną: liczba kobiet ze zredukowanym krwawieniem z macicy.**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Leuprorelina			p	Różnica UPA vs LA pkt %(95%CI)
	n	N	%	n	N	%		
pacjentki ze zredukowanym krwawieniem (PBAC < 75)	84	93	90,3	82	92	89,1	bd	1,2 (-9,3 do 11,8)*

\*za publikacją PEARL II

Ryc. 4. Krzywe Kaplana - Meiera przedstawiające czas potrzebny do: A - redukcji krwawienia (PBAC <75) oraz B - do wtórnego braku miesiączki (źródło: badanie PEARL II).<sup>5</sup>



Octan uliprystalu w porównaniu z leuproreliną wykazywał podobną skuteczność w redukcji krwawienia. Redukcja krwawienia obliczona pod koniec 8 oraz 12 tygodnia w obu badanych grupach była zbliżona do siebie, przedstawione mediany zmian w obu badanych grupach były do siebie zbliżone (Tab. 29).

Tab. 29. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną: redukcja krwawienia z macicy na podstawie wyniku skali PBAC.

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Leuproreliną			P	Różnica UPA vs LA pkt % (95% CI) <sup>+</sup>
	zmiana, mediana	zakres	N	zmiana, mediana	zakres	N		
<b>faza randomizowana</b>								
redukcja krwawienia na koniec 8 tyg.	-278	-412 do -184	93	-269	-417 do -162	93	bd	-5 (-63 do 52)
redukcja krwawienia na koniec 12 tyg.	-268	-412 do -172	93	-274	-430 do -161	93	bd	6 (-54 do 63)

Podczas 6 miesięcznego okresu obserwacji redukcja krwawienia u pacjentek, które nie poddały się operacji usunięcia mięśniaków w obu badanych grupach była podobna (Tab. 30).

Tab. 30. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną w fazie przedłużonej: redukcja krwawienia na podstawie wyniku skali PBAC.

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Leuproreliną			P	Różnica UPA vs LA pkt % (95% CI)
	zmiana, mediana	zakres	N	zmiana, mediana	zakres	N		
wartość początkowa	299	213 - 391	43	273	186 - 474	43	-	-
redukcja krwawienia na koniec 26 tyg.	-67	-171 do 52	43	-46	-153 do 103	43	-	-

<sup>+</sup> wszystkie przedstawione różnice (UPA vs LA) obliczone z median zostały podane za publikacją badania PEARL II; różnice obliczone przy użyciu estymatora Hodgesa-Lehmana z odpowiednim przedziałem ufności (Moses)



redukcja krwawienia na koniec 38 tyg.	-73	-242 do 65	43	-115	-161 do 19	43	-	-
---------------------------------------	-----	------------	----	------	------------	----	---	---

#### 4.2.5.1.2 Wtórny brak miesiączki

U 75,3% pacjentek w grupie przyjmującej octanu uliprystalu zaobserwowano wtórny brak miesiączki (Tab. 31). Wtórny brak miesiączki (*amenorrhea*) został osiągnięty znacznie szybciej u pacjentek otrzymujących octan uliprystalu niż u pacjentek otrzymujących leuprorelinę (mediana: 7 dni w grupie otrzymującej octan uliprystalu, 21 dni w grupie otrzymującej leuprorelinę; Ryc. 4).

**Tab. 31. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną: wtórny brak miesiączki (PBAC ≤ 2).**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Leuprorelina			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
brak miesiączki (PBAC ≤ 2)	70	93	75,3	74	92	80,4	0,48	0,94 (0,80; 1,09)	-
								p=0,398	

#### 4.2.5.1.3 Zmiany objętości trzech największych mięśniaków

Wpływ na zmniejszenie objętości trzech największych mięśniaków po 13 tygodniach od rozpoczęcia badania wynosił odpowiednio: dla octanu uliprystalu -36% (-58 do -11) oraz -53% (-69 do -36) dla leuproreliny (Tab. 32).

**Tab. 32. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną: procentowa zmiana objętości trzech największych mięśniaków macicy.**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Leuprorelina			P	Różnica UPA vs LA pkt % (95% CI)
	zmiana, mediana	zakres,	N	zmiana, mediana	zakres	N		
<b>faza randomizowana</b>								
zmiana obj. 3-ch największych mięśniaków po 13 tyg.	-36	-58 do -11	93	-53	-69 do -36	93	bd	bd
stosunek do objętości przesiewowych (średnia geometryczna)		0,66			0,57		bd	1,48 (1,25-1,74)*

\*analiza wariancji, za publikacją PEARL II

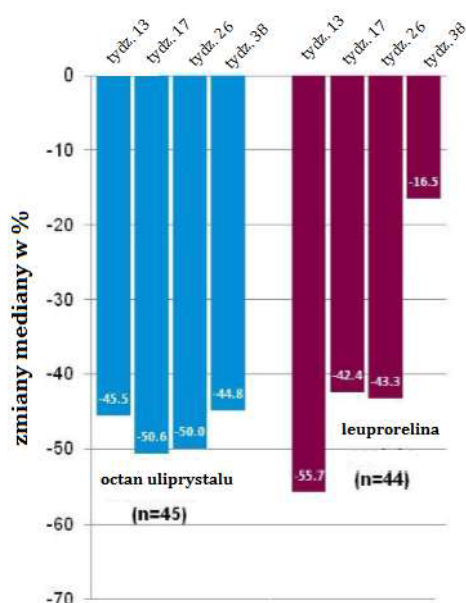
Pomiar objętości trzech największych mięśniaków w trakcie 6-miesięcznej obserwacji po zakończeniu fazy zaślepionej wykazał bardziej trwały wpływ octanu uliprystalu na redukcję objętości mięśniaków w porównaniu do leuproreliny (Tab. 33, Ryc. 5).

**Tab. 33. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną w fazie przedłużonej: procentowa zmiana objętości trzech największych mięśniaków macicy.**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu	Leuprorelina	p	Różnica
---------------	-------------------	--------------	---	---------

	zmiana, mediana	zakres	N	zmiana, mediana	zakres	N	UPA vs LA pkt % (95% CI)
wartość początkowa	52,4	26,8 - 89,4	45	41,0	24,3 - 72,9	44	-
zmiana obj. 3-ch największych mięśniaków po 26 tyg.	-50	-74,9 do -8,3	45	-43,2	-65,5 do -7,6	44	-
zmiana obj. 3-ch największych mięśniaków po 38 tyg.	-44,8	-75,1 do -12,0	45	-16,5	-41,1 do 19,3	44	-

Ryc. 5. Wykres zmian objętości trzech największych mięśniaków u pacjentek, które nie poddały się operacji usunięcia mięśniaków macicy po zakończeniu badania (źródło: suplement badania PEARL II).5



#### 4.2.5.1.4 Zmiany objętości macicy

Zmniejszenie objętości macicy o 20% po 13 tygodniowej terapii zaobserwowano w grupie pacjentek przyjmujących octan uliprystalu (Tab. 34).

Tab. 34. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną: procentowe zmiany objętości macicy.

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Leuprorelina			P	Różnica UPA vs LA pkt % (95% CI)
	zmiana, mediana	zakres	N	zmiana, mediana	zakres	N		
<b>faza randomizowana</b>								
zmiana obj. macicy w 13 tyg.	-20	-40 do -3	93	-47	-57 do -35	93	bd	bd
stosunek do objętości z badań przesiewowych (średnia geometryczna)		0,84			0,57		bd	1,48 (1,25 - 1,74)*

\*analiza wariancji, za publikacją PEARL II

Ponowne pomiary objętości macicy w 26 i 38 tygodniu od rozpoczęcia badania wykazały brak większych zmian w objętości macicy w obu obserwowanych grupach. Zmniejszenie objętości macicy spowodowane octanem uliprystalu utrzymało się na stałym poziomie do 38 tygodnia badania (Tab. 35).

**Tab. 35. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną w fazie przedłużonej: procentowe zmiany objętości macicy.**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Leuprorelina			P	Różnica UPA vs LA pkt % (95% CI)
	zmiana, mediana	zakres	N	zmiana, mediana	zakres	N		
wartość początkowa	167,5	133,3 - 258,4	46	172,3	127,7-238,8	44	-	-
zmiana obj. macicy w 26 tyg.	-21,2	-34,4 do 0	45	-18,6	-35,1 do -1,5	44	-	-
zmiana obj. macicy w 38 tyg.	-21,8	-37,7 do -5,6	45	-11,1	-22,9 do -1,0	44	-	-

#### 4.2.5.1.5 Zmiany poziomu hemoglobiny

Octan uliprystalu wpłynął równie skutecznie jak leuprorelina na podwyższenie poziomu hemoglobiny. W obu badanych grupach poziom hemoglobiny zmierzony w 13 tygodniu badania przekroczył 12 g/dl (Tab. 36).

**Tab. 36. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną: poziom hemoglobiny.**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Leuprorelina			p	Różnica UPA vs LA pkt % (95% CI)
	średnia	SD	N	średnia	SD	N		
poziom hemoglobiny (g/dl)	12,8	1,4	93	12,7	1,6	93	bd	-0,02 (-0,3 do 0,3)*

\* za publikacją PEARL II

#### 4.2.5.1.6 Ocena poziomu bólu

Po 13 tygodniowej terapii w obu grupach zmniejszył się poziom odczuwanego bólu. Różnica poziomu bólu zmierzona wg kwestionariusza SF-MPQ dla octanu uliprystalu oraz leuproreliny wynosiła odpowiednio: -5 oraz -5,5 punktu. Ocena przeprowadzona wg skali wizualno-analogowej wykazała, że octan uliprystalu działa tak samo skutecznie jak leuprorelina w zmniejszeniu poziomu bólu. (Tab. 37).

**Tab. 37. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną: ocena bólu wg Short-Form McGill Pain Questionnaire oraz wg skali VAS.**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Leuprorelina			P	Różnica UPA vs LA pkt % (95% CI)
	zmiana, mediana	zakres	N	zmiana, mediana	zakres	N		

faza randomizowana								
poziom bólu wg SF-MPQ	-5,0	-11,0 do -2,0	93	-5,5	-14,5 do -2,0	93	bd	0,2 (-2,0 do 3,0)
poziom bólu wg VAS	-31,5	-49,5 do -9,0	93	-32	-53,0 do -14,0	93	bd	4,0 (-5,0 do 14,0)

Ocena poziomu bólu przeprowadzona u kobiet, które nie przeszły operacji usunięcia mięśniaków nie wykazała znaczących zmian w obu badanych grupach (Tab. 38).

**Tab. 38. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną w fazie przedłużonej: ocena bólu wg *Short-Form McGill Pain Questionnaire* oraz wg skali VAS.**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Leuprorelina			P	Różnica UPA vs LA pkt % (95% CI)
	zmiana, mediana	zakres	N	zmiana, mediana	zakres	N		
wartość początkowa SF-MPQ	9,0	3,0 - 14,0	45	6,3	2,0 - 13,5	44	-	-
poziom bólu w 26 tyg.	-4,0	-11,5 do 0,0	45	-2,0	-6,0 do 0,0	44	-	-
poziom bólu w 38 tyg.	-3,0	-9,0 do -1,0	45	-2,0	-8,0 do 1,0	44	-	-
wartość początkowa VAS	42,5	21,0 - 54,0	45	39,0	17,0 - 52,0	44	-	-
poziom bólu w 26 tyg.	-29,5	-43,0 do -8,0	45	-12,0	-46,0 do 0,0	44	-	-
poziom bólu w 38 tyg.	-20,0	-43,0 do -1,0	45	-23,0	-43,0 do 0,0	44	-	-

#### 4.2.5.1.7 Ocena jakości życia

Octan uliprystalu podobnie jak leuprorelina wpłynął na poprawę jakości życia kobiet. 13 tygodniowa terapia octanem uliprystalu wpłynęła na poprawę jakości życia pacjentek poprzez zmniejszenie nasilenia objawów mięśniaków macicy. U pacjentek stosujących octan uliprystalu nasilenie objawów ocenione wg kwestionariusza *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life* średnio zmniejszyło się o 32,9 punktu, a jakość życia powiązana ze zdrowiem wzrosła o 23,7 (Tab. 39).

**Tab. 39. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną: ocena jakości życia wg kwestionariusza *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life*.**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Leuprorelina			P	MD (95%CI)
	zmiana, średnia	SD	N	zmiana, średnia	SD	N		
<b>faza randomizowana</b>								
nasilenie objawów	-32,9	25,2	93	-29,3	25,0	93	bd	-3,6 (-10,81; 3,61) p= 0,33
HRQL	23,7	26,9	93	23,2	28,2	93	bd	0,50 (-7,42; 8,42)

p = 0,90

W grupie przyjmującej w fazie zaślepionej octan uliprystalu korzystny wpływ terapii na jakość życia pacjentek utrzymał się przez cały 6 miesięczny okres obserwacji. Podczas obu wizyt kontrolnych pacjentki przyjmujące octan uliprystalu charakteryzowały się wyższą jakością życia oraz mniejszym nasileniem objawów niż kobiety otrzymujące przez 13 tygodni leuprorelinę (Tab. 40).

**Tab. 40. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną w fazie przedłużonej: ocena jakości życia wg kwestionariusza *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life*.**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Leuproreliną			p	MD (95%CI)
	zmiana, średnia	SD	N	zmiana, średnia	SD	N		
nasilenie objawów: wartość początkowa	60,9	18,6	21	58,5	21,8	11	-	-
26 tydzień	-22,6	18,0	21	-11,3	23,6	11	-	-
38 tydzień	-25,4	23,6	21	-0,8	25,8	11	-	-
HRQL: wartość po- czątkowa	47,0	21,0	21	46,5	25,3	11	-	-
26 tydzień	19,1	21,9	21	14,0	31,0	11	-	-
38 tydzień	20,7	22,1	21	6,4	19,9	11	-	-

#### 4.2.5.2 Bezpieczeństwo octanu uliprystalu w porównaniu z leuproreliną

##### 4.2.5.2.1 Zdarzenia niepożądane

Liczba poszczególnych raportowanych zdarzeń niepożądanych w obu badanych grupach była podobna, jednak w grupie przyjmującej leuprorelinę zaobserwowano większy odsetek pacjentek zgłaszających przynajmniej jedno działanie niepożądane (84,2% w porównaniu do 77,3% w grupie octanu). Nie zmierzono znaczących różnic w liczbie pacjentek zgłaszających zdarzenia niepożądane pomiędzy badanymi grupami. Statystycznie istotna różnica została zaobserwowana w odsetku pacjentek z uderzeniem gorąca, odpowiednio: 25,5% w grupie octanu uliprystalu oraz 65,3% w grupie leuproreliny ( $p < 0,001$ ).

Z powodu zdarzeń niepożądanych z badania PEARL II wycofało się 7 pacjentek: 1 przyjmująca octan uliprystalu (retrospektywna diagnoza mięsaka) oraz 6 pacjentek stosujących leuprorelinę (1-limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; 2-nasilenie krwawienia z macicy; 1- migrena; 1-uderzenia gorąca, pocenie się, bezsenność; 1- ból głowy, świąd, ból piersi). Wszystkie działania niepożądane raportowane do 17 tygodnia od rozpoczęcia badania PEARL II zostały przedstawione w Tab. 41.

**Tab. 41. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu PEARL II.**

Zdarzenie niepożądane	Octan uliprystalu			Leuporelina			P	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
zdarzenie niepożądane prowadzące do wycofania z badania	1	97	1,0	6	101	5,9	0,119	0,17 (0,02; 1,42) p=0,102	-
przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane	75	97	77,3	85	101	84,2	0,279	0,92 (0,80; 1,05) p=0,225	-
uderzenie gorąca	25	97	25,8	66	101	65,3	<0,001	0,39 (0,27; 0,57) p<0,001	-0,40 [-0,52; -0,27] p<0,001
ból głowy	25	97	25,8	29	101	28,7	0,750	0,90 (0,57; 1,42) p=0,643	-
ból brzucha	6	97	6,2	14	101	13,9	0,098	0,45 (0,18; 1,11) p=0,084	-
nudności	6	97	6,2	6	101	5,9	1,000	1,04 (0,35; 3,12) p=0,942	-
zmęczenie	4	97	4,1	3	101	3,0	0,717	1,39 (0,32; 6,04) p=0,662	-
anemia	5	97	5,2	5	101	5,0	1,000	1,04 (0,31; 3,48) p=0,948	-
zapalenie nosogardła	6	97	6,2	2	101	2,0	0,164	3,12 (0,65; 15,10) p=0,157	-
trądzik	0	97	0,0	5	101	5,0	0,060	0,09 (0,01; 1,69) p=0,109	-
ból/tkliwość piersi	5	97	5,2	2	101	2,0	0,272	2,60 (0,52; 13,10) p=0,246	-
grypa	2	97	2,1	5	101	5,0	0,445	0,42 (0,08; 2,10) p=0,288	-

Zdarzenie niepożądane	Octan uliprystalu		Leuprorelina		p	RR	RD		
bezsennaść	2	97	2,1	5	101	5,0	0,445	0,42 (0,08; 2,10) p=0,288	-
zapalenie gardła	5	97	5,2	2	101	2,0	0,272	2,60 (0,52; 13,10) p=0,246	-
zawroty głowy	4	97	4,1	3	101	3,0	0,717	1,39 (0,32; 6,04) p=0,662	-
dysmenorrhea	4	97	4,1	2	101	2,0	0,438	2,08 (0,39; 11,11) p=0,391	-
hipercholesterolemia	4	97	4,1	1	101	1,0	0,205	4,16 (0,47; 36,61) p=0,198	-
zaparcia	3	97	3,1	1	101	1,0	0,361	3,12 (0,33; 29,52) p=0,320	-
ból w miednicy	3	97	3,1	3	101	3,0	1,000	1,04 (0,22; 5,03) p=0,960	-
bóle stawów	2	97	2,1	3	101	3,0	1,000	0,69 (0,12; 4,06) p=0,686	-
migrena	2	97	2,1	3	101	3,0	1,000	0,69 (0,12; 4,06) p=0,686	-
torbiel jajnika	1	97	1,0	2	101	2,0	1,000	0,52 (0,05; 5,65) p=0,592	-
biegunka	2	97	2,1	3	101	3,0	1,000	0,69 (0,12; 4,06) p=0,686	-
skurcze mięśni	2	97	2,1	3	101	3,0	1,000	0,69 (0,12; 4,06) p=0,686	-
wymioty	1	97	1,0	4	101	4,0	0,369	0,26 (0,03; 2,29) p=0,225	-

Zdarzenie niepożądane	Octan uliprystalu			Leuprorelina			p	RR	RD
astenia	0	97	0,0	1	101	1,0	1,000	0,35 (0,01; 8,42} p=0,515	-
infekcje pochwy	0	97	0,0	3	101	3,0	0,247	0,15 (0,01; 2,84} p=0,205	-
nadmierne pocenie się	1	97	1,0	3	101	3,0	0,621	0,35 (0,04; 3,28} p=0,356	-

#### 4.2.5.2.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane

W obu badanych grupach odnotowano po dwa ciężkie zdarzenia niepożądane w trakcie przyjmowania leków. Nie zanotowano żadnego przypadku wycofania się z badania powiązanego z wystąpieniem ciężkiego zdarzenia niepożądanego. W ciągu 4 tygodni od zakończenia fazy zaślepionej ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3,1% pacjentek otrzymujących octan uliprystalu oraz u 2% pacjentek otrzymujących leuprorelinę. Odsetek pacjentek, u których zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane pomiędzy 17 a 38 tygodniem wynosił odpowiednio 3,1% oraz 2% dla otrzymujących octan uliprystalu lub leuprorelinę w fazie zaślepionej. Wszystkie ciężkie zdarzenia raportowane od rozpoczęcia do 38 tygodnia badania zostały przedstawione w Tab. 42. Wszystkie raportowane ciężkie zdarzenia niepożądane były nieistotne statystycznie.

**Tab. 42 Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu PEARL II.**

Zdarzenie niepożądane	Octan uliprystalu			Leuprorelina			P	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane	8	97	8,2	6	101	5,9	0,588	1,39 (0,50; 3,85} p=0,529	-
ciężkie zdarzenia niepożądane do 13 tyg.:	2	97	2,1	2	101	2,0	1,000	1,04 (0,15; 7,25} p=0,967	-
ból głowy	1	97	1,0	0	101	0,0	0,490	3,12 (0,13; 75,74} p=0,484	-
infekcje płuc	0	97	0,0	1	101	1,0	1,000	0,35 (0,01; 8,42} p=0,515	-



Zdarzenie niepożądane	Octan uliprystalu		Leuprorelina		p	RR (95%CI)	RD (95%CI)		
	liczba	procent	liczba	procent					
nowotwór tarczycy	1	97	1,0	0	101	0,0	0,490	3,12 (0,13; 75,74) p=0,484	-
krwotok z macicy	0	97	0,0	1	101	1,0	1,000	0,35 (0,01; 8,42) p=0,515	-
ciężkie zdarzenia niepożądane w ciągu 4 tyg. od zakończenia badania:	3	97	3,1	2	101	2,0	0,678	1,56 (0,27; 9,15) p=0,621	-
powikłania pooperacyjne	2	97	2,1	1	101	1,0	0,616	2,08 (0,19; 22,60) p=0,547	-
rozpoznany mięsak	1	97	1,0	0	101	0,0	0,490	3,12 (0,13; 75,74) p=0,484	-
limfocytarne zapalenie spłotu naczyniówkowego i opon mózgowych	0	97	0,0	1	101	1,0	1,000	0,35 (0,01; 8,42) p=0,515	-
ciężkie zdarzenie niepożądane w okresie 17-38 tyg.*	3	97	3,1	2	101	2,0	0,678	1,56 (0,27; 9,15) p=0,621	-

\*UPA: 1-poronięcie, 1-operacja guza jajnika (śródoperacyjna diagnostyka- nowy mięśniak macicy) 1-krwawienie z pochwy; LA: 2-krwawienie z macicy

#### 4.2.5.2.3 Poziom estradiolu

U kobiet otrzymujących octan uliprystalu poziom estradiolu w surowicy był znacząco wyższy niż u kobiet otrzymujących leuprorelinę (Tab. 43).

**Tab. 43. Poziom estradiolu w surowicy pacjentek biorących udział w badaniu PEARL II.**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu		N	Leuprorelina		N	p	Różnica UPA vs LA pkt % (95% CI)
	mediana	zakres		mediana	zakres			
estradiol w surowicy (pg/ml)	64,0	45,0-10,0	97	25,0	10,0-36,0	101	bd	-
średnia geometryczna estradiolu	78,8			24,0			<0,001	3,3 (2,6 - 4,2)*

\*analiza kowariancji po transformacji logarytmicznej; za publikacją PEARL II

#### 4.2.5.2.4 Uderzenia gorąca

Odsetek pacjentek zgłaszających uderzenia gorąca (od umiarkowanych do silnych) był znacząco mniejszy w grupie otrzymującej octan uliprystalu (11,3%) niż w grupie otrzymującej leuprorelinę (39,6%; Tab. 44).

**Tab. 44 Uderzenia gorąca (od umiarkowanych do ciężkich) u kobiet biorących udział w badaniu PEARL II.**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Leuprorelina			P	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
uderzenia gorąca	11	97	11,3	40	101	39,6	<0,001	0,29 (0,16; 0,53) p<0,001	-0,28 (-0,40; -0,17) p<0,001

#### 4.2.5.2.5 Zmiany endometrium

Pomiar grubości endometrium przeprowadzony w 13 tygodniu od rozpoczęcia badania wykazał nieznaczny wzrost błony śluzowej macicy względem wartości początkowej u pacjentek otrzymujących octan uliprystalu (Tab. 45).

**Tab. 45 Średnia grubości endometrium kobiet po zakończeniu fazy zaślepionej badania PEARL II.**

Punkt końcowy	Octan uliprystalu			Leuprorelina			P	Różnica UPA vs LA pkt %(95% CI)
	średnia	SD	N	średnia	SD	N		
grubość endometrium (mm) w 13 tyg.	9,4	5,7	97	5,1	3,5	101	<0,001	4,3 (2,7- 6,0)*

\*za publikacją PEARL II

Badanie biopsji endometrium przeprowadzone w 13 tygodniu od rozpoczęcia badania nie wykazały żadnych zmian istotnych klinicznie. Wszystkie badane próbki histopatologiczne wykazały łagodny wzrost endometrium z wyjątkiem jednej pacjentki z grupy otrzymującej octan uliprystalu u której wykryto prosty rozrost śluzówki macicy. U żadnej pacjentki nie stwierdzono gruczolakoraka lub zmian przednowotworowych. Niefizjologiczne zmiany w endometrium zostały zaobserwowane u 58% pacjentek stosujących octan uliprystalu oraz u 12% otrzymujących leuprorelinę. W 38 tygodniu badania wśród kobiet, które nie poddały się histerektomii lub ablacji endometrium, częstotliwość niefizjologicznych zmian endometrium była niska i podobna w obu grupach (6-7%). Wszystkie próbki histologiczne wykazały łagodny wzrost endometrium, z wyjątkiem jednej pacjentki (w grupie przyjmującej leuprorelinę) z prostym rozrostem śluzówki macicy.

#### 4.2.5.2.6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie zmian poziomu hormonów, lipidów oraz markerów obrotu kostnego

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa przeprowadzona w 13 tygodniu nie wykazała klinicznie istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami w poziomie kortykotropiny, tyreotropiny oraz prolaktyny. Podczas leczenia zauważono przemijające znaczące zwiększenie średniego poziomu cholesterolu w grupie pacjentek otrzymujących leuprorelinę. Średni poziom markerów obrotu kostnego u kobiet otrzymujących leuprorelinę był nieznacznie wyższy niż u kobiet otrzymujących octan uliprystalu. Istotnie wyższy średni poziom został zmierzony dla CTX w grupie pacjentek otrzymujących leuprorelinę.

#### 4.2.5.2.7 Przeprowadzone zabiegi operacyjne

Ponad połowa pacjentek z każdej badanej grupy (52,6% pacjentek przyjmujących octan uliprystalu oraz 54,7% leuprorelinę) poddała się operacji usunięcia mięśniaków po zakończeniu badania PEARL II. W poniższej tabeli (Tab. 46) przedstawiono rodzaj oraz liczbę przeprowadzonych zabiegów w każdej grupie. Pacjentki, które nie poddały się zabiegowi usunięcia mięśniaków pozostały pod obserwacją przez następne 6 miesięcy (do 38 tygodnia od rozpoczęcia badania).

**Tab. 46. Rodzaj oraz operacji przeprowadzonych po zakończeniu badania PEARL II.**

Zabieg	Octan uliprystalu			Leuprorelina		
	n	N	%	n	N	%
histerektomia (drogą laparotomii)	11	50	22,0	14	52	26,9
histerektomia (laparoskopowa lub przezpochwowa)	7	50	14,0	7	52	13,5
miomektomia	30	50	60,0	29	52	55,8
inny zabieg	2	50	4,0	2	52	3,8

## 5 OGRANICZENIA ANALIZY

Do przeglądu zostały włączone dwa badania randomizowane w których oceniano skuteczność octanu uliprystalu. Zakwalifikowane badania charakteryzowały się maksymalną liczbą punktów w skali Jadad.

Ograniczeniem analizy jest mała liczba badań dotyczących oceny skuteczności octanu uliprystalu w porównaniu z placebo lub leuproreliną. Do przeglądu zostało włączone jedno badanie porównujące octan uliprystalu z placebo oraz jedno badanie w którym porównanie stanowi leuprorelina.

Faza zaślepienia w obu włączonych badaniach wynosiła tylko 13 tygodni czyli odpowiadała jednemu cyklowi leczenia octanem uliprystalu. Nie odnaleziono randomizowanych badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo octanu uliprystalu w okresie przekraczającym jeden cykl leczenia w sposób kontrolowany. Jedynym badaniem w którym została oceniona skuteczność i bezpieczeństwo octanu uliprystalu w okresie dłuższym niż jeden cykl jest badanie PEARL III. Było to badanie randomizowane, ale randomizację przeprowadzano nie pod kątem leczenia octanem uliprystalu (wszystkie pacjentki przyjmowały ten lek), a pod kątem przyjmowania bądź progestagenu (NETA), bądź placebo. Z powodu dawki octanu uliprystalu niezgodnej z ChPL badanie to nie zostało włączone do przeglądu.

W obu badaniach włączonych do przeglądu około połowa pacjentek została poddana zabiegom usunięcia mięśniaków macicy, chociaż jednym z kryteriów włączenia do badania był stan pacjentek, który kwalifikował je do zabiegu. Ograniczeniem obu włączonych badań, jest brak danych porównawczych dotyczących wyników leczenia operacyjnego.

Innym zasadniczym ograniczeniem raportu jest brak specyficznych danych dla subpopulacji kobiet w wieku ██████████

## **6 DYSKUSJA**

### **6.1 Dostępne dane i zastosowane metody**

W dniu 13.05.2014 r. przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa octanu uliprystalu (Esmya®) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane. Pierwsze przeszukiwanie przeprowadzono pod kątem badań randomizowanych octanu uliprystalu spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu. Drugą selekcję przeprowadzono pod kątem badań octanu uliprystalu mogących stanowić dodatkowe źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie leku oraz danych dotyczących terapii octanem uliprystalu w czasie dłuższym niż jeden cykl. Informacji o skuteczności i bezpieczeństwie octanu uliprystalu poszukiwano również na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (URPL, EMA, FDA). W procesie wyszukiwania badań korzystano również z piśmiennictwa w artykułach odnalezionych w powyższych bazach danych.

W wyniku wyszukiwania do przeglądu włączono dwa badania randomizowane octanu uliprystalu. Badanie PEARL I w którym komparatorem było placebo oraz badanie PEARL II w którym octan uliprystalu został porównany z leuproreliną. Na ich podstawie przeprowadzono analizę skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu (Esmya®) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)* Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

### **6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych**

#### **6.2.1 Skuteczność i bezpieczeństwo octanu uliprystalu w porównaniu z placebo**

##### **6.2.1.1 Skuteczność**

Skuteczność octanu uliprystalu w porównaniu z placebo była oceniana w badaniu PEARL I przez okres jednego cyklu leczenia (ocena w 13 tygodniu badania). Analiza danych z leczenia octanem uliprystalu mięśniaków macicy wykazała istotną przewagę badanego leku nad placebo pod względem:

- odsetka pacjentek ze zredukowanym krwawieniem: 91,5% w porównaniu do 18,8% w grupie przyjmującej placebo (RR=4,88; 95%CI: 2,70; 8,82; p<0,0001; RD=0,73; 95%CI: 0,60; 0,85; p<0,001),
- redukcji krwawienia z macicy na koniec 8 tygodnia (różnica: -341 wg skali PBAC; 95%CI: -469 do -233; p<0,001) oraz 12 tygodnia (różnica: -291; 95%CI: -399 do -194; p<0,001),
- odsetka pacjentek z wtórnym brakiem miesiączki: 72,6% w porównaniu do 6,3% (RR=11,62; 95%CI: 3,86; 35,00; p<0,0001; RD=0,66; 95%CI: 0,55; 0,78; p<0,001),
- procentowej zmiany objętości mięśniaków macicy (różnica: -22,6; 95%CI: -36,1 do -8,2; p=0,002),
- udziału pacjentek ze zmniejszoną objętością mięśniaków macicy o co najmniej 25%: 41,2% w porównaniu do 17,8% (RR=2,32; 95%CI: 1,18; 4,56; p=0,015; RD=0,23; 95%CI: 0,08; 0,39; p=0,003),
- odsetka pacjentek ze zmniejszoną objętością macicy o co najmniej 25%: 34,1% w porównaniu do 6,4% (RR=5,34; 95%CI: 1,72; 16,58; p=0,004; RD=0,28; 95%CI: 0,16; 0,40; p<0,001),
- średniej zmiany poziomu hemoglobiny (MD=1,15; 95%CI: 0,54; 1,76; p<0,001) oraz hematokrytu (MD=2,82; 95%CI: 1,21; 4,43; p<0,001),
- poprawy jakości życia (różnica: -4,0; 95%CI: -6,0 do -1,0; p=0,001).

Analiza nie wykazała jednocześnie znaczących zmian w różnicy poziomu bólu.

Wyniki z fazy przedłużonej w której prowadzono obserwację pacjentek, u których nie przeprowadzono zabiegów usunięcia mięśniaków macicy wykazały utrzymanie korzystnego efektu octanu uliprystalu.

#### 6.2.1.2 Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy badanymi grupami. W obu grupach z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych z badania wycofało się po jednej pacjentce. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi przez pacjentki otrzymujące octan uliprystalu były: ból głowy (4,2%; p=1,0 względem grupy placebo) oraz zaparcia (4,2%; p=0,664).

## 6.2.2 Skuteczność i bezpieczeństwo octanu uliprystalu w porównaniu z leuproreliną

### 6.2.2.1 Skuteczność

Na podstawie przyjętych przez autorów badania PEARL II założeń (20%-owy margines dla *non-inferiority*) wykazano, że octan uliprystalu jest równie skuteczny w redukcji krwawienia menstruacyjnego jak leuprorelina. W 13 tygodniu badania odsetek kobiet ze zredukowanym krwawieniem w badanych grupach wynosił odpowiednio: 90% dla octanu uliprystalu oraz 89% dla leuproreliny (różnica: 1,2%; 95%CI: -9,3 do 11,8).

Przyjmowanie leuproreliny przez 13 tygodni znacząco zmniejszyło objętość macicy (47%) w porównaniu do octanu uliprystalu (20%).

Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami w odsetku pacjentek, u których wystąpił wtórny brak miesiączki (RR=0,94; 95%CI: 0,80; 1,09; p=0,398). Nadmierne krwawienie było kontrolowane szybciej przez octan uliprystalu (mediana: 7 dni w porównaniu do 21 dni w grupie otrzymującej leuprorelinę, p<0,001).

Octan uliprystalu i leuprorelina wykazały podobny wpływ na poprawę jakości życia oraz zmniejszenie poziomu bólu.

Pomimo lepszych rezultatów w redukcji objętości trzech największych mięśniaków w fazie zaślepionej przez leuprorelinę, korzystny i długotrwały efekt octanu uliprystalu obserwowano przez cały 6-miesięczny okres obserwacji.

### 6.2.2.2 Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa octanu uliprystalu w porównaniu z leuproreliną wykazała istotne różnice w:

- liczbie występowania zdarzenia niepożądanego: uderzenie gorąca, które było zgłaszane istotnie rzadziej przez pacjentki otrzymujące octan uliprystalu (RR=0,39; 95%CI: 0,27; 0,57; p<0,001; RD=-0,40; 95%CI: -0,52; -0,27; p<0,001),
- odsetku pacjentek zgłaszających uderzenia gorąca (od umiarkowanych do silnych), który był znacząco niższy w grupie otrzymującej octan uliprystalu niż w grupie otrzymującej leuprorelinę (RR=0,29; 95%CI: 0,16; 0,53; p<0,001; RD=-0,28; 95%CI: -0,40; -0,17; p<0,001),
- średniej grubości endometrium, u kobiet przyjmujących octan uliprystalu grubość endometrium była istotnie większa (różnica: 4,3%; 95%CI: 2,7; 6,0; p<0,001), jednak biopsje błony śluzowej macicy nie wykazały istotnych zmian klinicznych,
- poziomie estradiolu w surowicy, który był istotnie wyższy w grupie kobiet przyjmujących octan uliprystalu (różnica: 3,3; 95%CI: 2,6; 4,2; p<0,001).

Z powodu zdarzeń niepożądanych z badania wycofała się jedna pacjentka otrzymująca octan uliprystalu oraz sześć pacjentek otrzymujących leuprorelinę. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie zanotowano zgonów pacjentek podczas badania PEARL II.

### **6.2.3 Informacje na temat bezpieczeństwa octanu uliprystalu pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA**

W celu pełnej oceny bezpieczeństwa octanu uliprystalu (Esmya®) przeszukano strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Nie odnaleziono ostrzeżeń dotyczących stosowania octanu uliprystalu (Esmya®) ani informacji o niespodziewanych, poważnych zdarzeniach niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu leku.

## **6.3 Rozszerzenie wskazania terapeutycznego**

Decyzja o rozszerzeniu wskazania o jeden cykl leczenia została wydana po przyjęciu pozytywnej opinii Komitetu ds. Produktów Leczniczych stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków (EMA) z dnia 26 listopada 2013 roku i obowiązuje we wszystkich krajach członkowskich Unii Europejskiej. Wniosek o rozszerzenie wskazań terapeutycznych został oparty na badaniu klinicznym PEARL III<sup>7</sup> oraz jego fazy przedłużonej. W toku badania zbadano skuteczność i bezpieczeństwo leku w powtórzonej, trzymiesięcznej terapii dawką 10 mg/dzień u pacjentek z mięśniakami macicy połączonymi z obfitymi krwawieniami.<sup>8,9</sup>

Ze względu na brak innych publikacji opisujących skuteczność i bezpieczeństwo octanu uliprystalu w leczeniu mięśniaków macicy przez okres dłuższy niż 3 miesiące w przeglądzie zostanie opisane badanie PEARL III pomimo dawki octanu uliprystalu niezgodnej z dawką dotychczas zarejestrowaną.

### **6.3.1 Badanie PEARL III**

#### **6.3.1.1 Metodologia i opis populacji**

Badanie PEARL III to otwarte, badanie III fazy z randomizacją w kierunku podawania placebo lub progestagenu (NETA) po zakończeniu każdego cyklu leczenia octanem w dawce 10 mg/dzień. Po pierwszym cyklu leczenia octanem uliprystalu (placebo/NETA) i powrocie miesiączki pacjentki mogły zakończyć udział w badaniu lub kontynuować leczenie octanem uliprystalu w przedłużonej części badania PEARL III obejmującej 3 dodatkowe cykle leczenia, oddzielone od siebie poprzez pełen cykl menstruacji (Ryc. 6).



Ryc. 6. Schemat badania PEARL III wraz z fazą przedłużoną 7



W badaniu PEARL III wzięły udział kobiety w wieku przedmenopauzalnym, w przedziale wiekowym 18 - 48 lat, o BMI w zakresie do 18 do 40 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Kobiety włączone do badania charakteryzowały się regularnym cyklem menstruacyjnym (22-35 dni), FSH na poziomie  $\leq 20$  IU/l, wielkością macicy podobną do wielkości macicy co najwyżej w 16 tygodniu ciąży, przynajmniej jednym mięśniakiem macicy o średnicy w przedziale 3 - 10 cm oraz obfitymi krwawieniami miesięczkowymi (jako obfite krwawienie miesięczne przyjęto wynik wg skali PBAC  $>100$ ). Szczegółowy opis populacji biorącej udział w badaniu PEARL III oraz jego rozszerzonej fazie przedstawia Tab. 47. Kryteria wyłączenia z badania w niewielkim stopniu różniły się od kryteriów badań PEARL I oraz PEARL II.

Tab. 47. Charakterystyka populacji biorącej udział w badaniu PEARL III.

Charakterystyka	1 cykl leczenia N=209	Przynajmniej 2 cykle leczenia N=132
wiek, średnia ( $\pm$ SD); lata	40,1 $\pm$ 6,0	40,5 $\pm$ 5,8
rasa		
biała, n(%)	179 (85,6)	121 (91,7)
czarna, n(%)	19 (9,1)	8 (6,1)
inna, n(%)	11 (5,3)	3 (2,3)
BMI, średnia $\pm$ SD; ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	25,4 $\pm$ 4,4	25,4 $\pm$ 4,7
PBAC, mediana (zakres)	216 (126, 401)	235 (142, 397)
objętość trzech największych mięśniaków, mediana (zakres); $\text{cm}^3$	53,9 (24,0-128,7) (n=207)	56,2 (2,7-128,8)
objętość ść macicy, mediana	199,6 (125,2-291,3)	200,7 (121,5-303,1)

Charakterystyka	1 cykl leczenia N = 209	Przynajmniej 2 cykle leczenia N = 132
(zakres); cm <sup>3</sup>	(n=207)	(n=131)
hemoglobina, średnia ± SD; g/dl	12,5 ± 1,8 (n=199)	12,4 ± 1,8 (n=127)
<b>ocena bólu</b>		
SF-MPQ, mediana (zakres)	8,0 (3,0-17,0)	8,0 (4,0-19,0)
VAS, mediana (zakres)	38,0 (17,0-63,0)	36,0 (17,0-63,5)
<b>jakość życia UFS-QoL</b>		
jakość życia związana ze zdrowiem, średnia ± SD	57,1 ± 20,9 (n=208)	54,9 ± 20,6
nasilenie objawów, średnia ±SD	47,7 ± 17,7 (n=207)	49,2 ± 17,7 (n=131)
<b>jakość życia EQ-5D*</b>		
poruszanie się, n (%)	34 (16,3)	19 (14,4)
samoopieka, n (%)	5 (2,4)	2 (1,5)
codzienna aktywność, n (%)	50 (23,9)	26 (19,7)
ból/dyskomfort**, n (%)	154 (73,7)	102 (77,3)
niepokój/depresja**, n (%)	129 (62,0)	85 (64,9)

\* określona przez liczbę kobiet z poszczególnymi problemami

\*\* kobiety z umiarkowanymi lub silnymi objawami

W badaniu PEARL III oceniano skuteczność octanu uliprystalu (NETA/placebo) na koniec każdego cyklu leczenia. Wykaz wszystkich punktów końcowych ocenianych w badaniu PEARL III przedstawia Tab. 48. W zdarzenia niepożądane powiązane z leczeniem (TEAEs) dodatkowo wliczane są istotne klinicznie zmiany parametrów życiowych, wyniki z badania fizykalnego, badania ginekologicznego i/lub badania piersi, badanie EKG, USG jajników, zmiany grubości endometrium, znaczące klinicznie zmiany w biopsji śluzówki macicy. Częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych zgłaszano na standardowych formularzach podczas każdej wizyty kontrolnej.

**Tab. 48. Zestawienie punktów końcowych badania PEARL III.**

Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
--------------------------------	-----------------------------

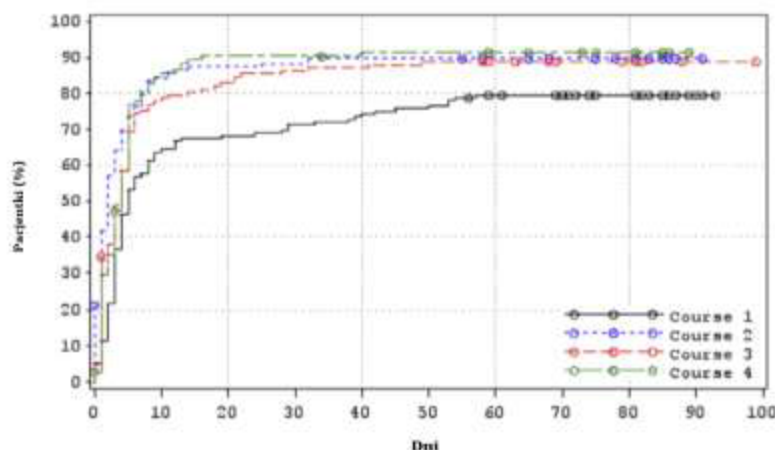
<ul style="list-style-type: none"> <li>wtórny brak miesiączki- definiowany jako brak krwawienia przez kolejne 35 dni (dozwolony 1 dzień z plamieniem)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana objętości trzech największych mięśniaków macicy ocenioną przez badanie USG,</li> <li>zmiana objętości macicy,</li> <li>ocena poziomu bólu wg kwestionariusza SF-MQP,</li> <li>ocena jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D oraz UFS-QoL,</li> <li>bezpieczeństwo: jako liczba i odsetek kobiet odczuwająca zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs)</li> <li>ocena histologiczna endometrium</li> </ul>
--	---

### 6.3.1.2 Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki przedstawiające skuteczność octanu uliprystalu zostaną przedstawione dla pacjentek biorących udział w dwóch cyklach leczenia ze względu na wskazanie zarejestrowane w ChPL. Wszystkie wyniki zostaną przedstawione za publikacją badania PEARL III, bez podziału na podgrupy (UPA/NETA lub UPA/placebo), gdyż autorzy badania nie wykazali istotnego wpływu NETA na oceniane punkty końcowe.

Przedłużenie terapii octanem uliprystalu wpłynęło korzystnie na redukcję krwawienia u obserwowanych kobiet. Wraz z wydłużeniem czasu leczenia zmniejszyło się krwawienie menstruacyjne. Na koniec pierwszego cyklu leczenia wtórny brak miesiączki został wywołany u 79,5% kobiet otrzymujących octan uliprystalu, dodatkowo przedstawiono liczbę kobiet u których nie wystąpiło krwawienie lub obserwowano tylko plamienie (86,6%). W drugim cyklu leczenia wtórny brak miesiączki wystąpił u 88,5% pacjentek (Ryc. 7). Mediana czasu do wystąpienia *amenorrhoea* wyniosła odpowiednio 3,5 dnia (zakres: 2 - 6 dni) dla cyklu 1. oraz 2 dni dla cyklu 2. (Ryc. 6). Mediana czasu potrzebnego do powrotu menstruacji po obu cyklach leczenia była bardzo zbliżona do siebie (Tab. 50).

Ryc. 7. Czas potrzebny do wywołania wtórnego braku miesiączki u kobiet otrzymujących octan uliprystalu w badaniu PEARL III (źródło: publikacja badania PEARL III). 7



**Tab. 49. Liczba pacjentek z wtórnym brakiem miesiączki.**

Punkt pomiaru	n	N	%
<b>amenorrhea</b>			
cykl 1	164	209	79,5
cykl 2	116	131	88,5
<b>plamienie/brak krwawienia</b>			
cykl 1	181	209	86,6
cykl 2	123	131	93,9

**Tab. 50. Redukcja krwawienia na podstawie wyniku PBAC oraz czas potrzebny do ponownego wystąpienia miesiączki w badaniu PEARL III.**

Punkt pomiaru	zmiana, mediana	zakres	N	czas do powrotu krwawienia, mediana (zakres); dni
cykl 1	-92	-220 do 23	201	18 (14, 26) n=196
cykl 2	-150	-255 do -55	123	18 (14, 27) n=125

Wraz z wydłużeniem czasu przyjmowania octanu uliprystалу zaobserwowano wzrost redukcji objętości trzech największych mięśniaków. Po zakończeniu drugiego cyklu leczenia średnia zmiana objętości mięśniaków była równa -63,2% (-76,4% do -38,3%). Odsetek pacjentek, u których redukcja po drugim cyklu leczenia przekroczyła połowę objętości początkowej mięśniaków wzrósł do 64,7% (Tab. 51).

Wyniki pomiaru objętości macicy przeprowadzone po zakończeniu pierwszego cyklu leczenia wykazały korzystny wpływ octanu uliprystалу na zmniejszenie objętości macicy o -28,9% (-45,5% do -8,4%), w tym u ponad połowy pacjentek redukcja objętości była większa niż 25%. Pomiarzy przeprowadzone po drugim cyklu leczenia wykazały dalszą redukcję objętości macicy oraz wzrost odsetka pacjentek (60,3%) ze zmniejszoną objętością macicy o ponad 25% (Tab. 52).

**Tab. 51. Procentowe zmiany objętości trzech największych mięśniaków w badaniu PEARL III.**

Punkt pomiaru	zmiana, mediana	zakres	N	zmiana obj. $\geq 25\%$ , n (%)	zmiana obj. $\geq 50\%$ , n (%)
cykl 1	-45,1	-66,1 do 24,9	194	145 (74,7)	86 (44,3)
cykl 2	-63,2	-76,4 do -38,3	119	95 (79,8)	77 (64,7)

**Tab. 52. Procentowe zmiany objętości macicy w badaniu PEARL III.**

Punkt pomiaru	zmiana, mediana	zakres	N	zmiana obj. $\geq 25\%$ , n (%)
cykl 1	-28,9	-45,5 do -8,4	201	109 (54,2)
cykl 2	-32,3	-47,1 do 0,7	121	73 (60,3)

Obniżenie poziomu bólu u pacjentek przyjmujących octan uliprystalu utrzymało się na równym poziomie przez oba cykle leczenia (Tab. 53). Terapia octanem uliprystalu wpłynęła na poprawę jakości życia pacjentek. Jakość życia pacjentek oceniona wg *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life* wyraźnie poprawiła się względem oceny początkowej i utrzymywała się na stałym poziomie przez oba cykle leczenia. Odsetek pacjentek z ocenianymi problemami wg kwestionariusza *EQ-5D* zmniejszył się po powtórzeniu terapii o jeden cykl (Tab. 54).

**Tab. 53. Ocena bólu wg *Short-Form McGill Pain Questionnaire* oraz wg skali VAS w badaniu PEARL III.**

Punkt pomiaru	zmiana, mediana	zakres	N
<b>SF-MQP</b>			
cykl 1	-6,0	-14,0 do -2,0	200
cykl 2	-6,0	-14,0 do -2,0	119
<b>VAS</b>			
cykl 1	-24,5	-54,0 do -6,0	198
cykl 2	-27,5	-54,0 do -7,0	120

**Tab. 54. Ocena jakości życia kobiet biorących udział w badaniu PEARL III.**

A. Kwestionariusz <i>Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life</i>			
Punkt pomiaru	zmiana, średnia	SD	N
<b>nasilenie objawów</b>			
cykl 1	-33,3	21,5	194
cykl 2	-30,5	21,9	117
<b>HRQL</b>			
cykl 1	29,2	22,4	200
cykl 2	29,6	22,4	117
B. Kwestionariusz <i>EQ-5D</i>			
Punkt pomiaru	n	N	%
<b>problemy z poruszaniem</b>			
cykl 1	10	201	5,0
cykl 2	3	121	2,5

<b>self-care</b>			
cykl 1	0	201	0,0
cykl 2	0	121	0,0
<b>problemy z codziennymi czynnościami</b>			
cykl 1	12	200	6,0
cykl 2	3	121	2,5
<b>ból/dyskomfort</b>			
cykl 1	60	200	30,0
cykl 2	31	121	25,6
<b>niepewność/depresja</b>			
cykl 1	84	201	41,8
cykl 2	27	121	22,3

W pierwszym cyklu badania najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy (16,3%), pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane powyżej 5% to zapalenia nosogardła oraz ból brzucha. Przedłużenie terapii nie spowodowało zwiększenia liczby zdarzeń niepożądanych. Liczba zgłaszanych zdarzeń niepożądanych po drugim cyklu leczenia zmniejszyła się. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem był ból głowy (3,1%). Podczas obu cykli leczenia z powodu bólu głowy wycofało się z dalszego udziału w badaniu po jednej pacjentce. Wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas obu cykli leczenia przedstawiono w Tab. 55. Liczba zgłaszanych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wzrosła z powodu wydłużenia czasu przyjmowania octanu uliprystalu. Zarówno w pierwszym jak i drugim cyklu badania dwie pacjentki zgłaszały ciężkie zdarzenia niepożądane, a poszczególne zdarzenia były zgłaszane przez pojedyncze pacjentki przyjmujące octan uliprystalu (Tab. 56). Przemijające zwiększenie grubości endometrium zaobserwowano u mniej niż 10% kobiet biorących udział w każdym cyklu badania. Nie stwierdzono żadnego przypadku hiperplazji endometrium oraz gruczolakoraka.

**Tab. 55. Zdarzenia niepożądane w badaniu PEARL III.**

<b>Zdarzenie niepożądane</b>	<b>Cykl 1</b>			<b>Cykl 2</b>		
	<b>n</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
zdarzenie prowadzące do wycofania z badania*	1	209	0,5	1	131	0,8
przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane	120	209	57,4	27	131	20,6
ból głowy	34	209	16,3	4	131	3,1
zapalenie nosogardła	14	209	6,7	3	131	2,3

ból brzucha (górny/dolny)	11	209	5,3	3	131	2,3
uderzenia gorąca	10	209	4,8	1	131	0,8
ból pleców	0	209	0,0	0	131	0,0
zmęczenie	9	209	4,3	0	131	0,0
mdłości	8	209	3,8	2	131	1,5
zawroty głowy	8	209	3,8	0	131	0,0
utrata włosów	0	209	0,0	1	131	0,8
ból/tkliwość lub dyskomfort piersi	8	209	3,8	0	131	0,0
ból w miednicy	8	209	3,8	0	131	0,0

\*ból głowy

**Tab. 56. Ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniu PEARL III.**

Ciężkie zdarzenie niepożądane	Cykl 1			Cykl 2		
	n	N	%	n	N	%
przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane	2	209	1,0	2	131	1,5
obfite krwawienia miesięczkowe	0	209	0,0	1	131	0,8
krwotok z macicy	1	209	0,5	1	131	0,8
<i>menometrorrhagia</i>	1	209	0,5	0	131	0,0
rak piersi	1	209	0,5	0	131	0,0

Przedłużenie terapii octanem uliprystalu wpłynęło korzystnie na redukcję krwawienia u obserwowanych kobiet. Wraz z wydłużeniem czasu leczenia zmniejszyło się krwawienie menstruacyjne oraz wzrósł odsetek pacjentek z wtórnym brakiem miesiączki. Dłuższa terapia octanem uliprystalu zwiększyła redukcję objętości trzech największych mięśniaków. Po drugim cyklu leczenia redukcja przekraczająca połowę objętości początkowej mięśniaków zaobserwowano u ponad 60% pacjentek. Powtórzona terapia o jeden cykl octanem uliprystalu wpłynęła na zwiększenie liczby pacjentek (do 60,3%), u których zaobserwowano ponad 25% redukcję objętości macicy. Dłuższa o jeden cykl terapia wpłynęła na zmniejszenie odczuwania bólu oraz znaczną poprawę jakości życia pacjentek z mięśniakami macicy. Dłuższy okres stosowania octanu uliprystalu przez pacjentki nie wpłynął na zwiększenie występowania zdarzeń niepożądanych. Większą liczbę zdarzeń niepożądanych zgłaszano podczas pierwszego cyklu leczenia. W obu cyklach leczenia ciężkie zdarzenia niepożądane były zgłaszane przez taką samą liczbę pacjentek.

## 6.4 Dodatkowe dowody skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu

Dodatkowe dowody skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu zostały przedstawione na podstawie jednego badania obserwacyjnego oraz dwóch abstraktów konferencyjnych, które z powodu przyjętych kryteriów wyszukiwania nie zostały włączone do przeglądu systematycznego. Przedstawione publikacje opisują europejskie doświadczenia z octanem uliprystalu. W przedstawionych poniżej publikacjach potwierdzono skuteczność octanu uliprystalu w redukcji objętości mięśniaków macicy oraz redukcji krwawienia z macicy.

Wszystkie publikacje opisane w dyskusji przedstawiono w aneksie 8.5.

### 6.4.1 Polska

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym Woźniak 2014<sup>10</sup> oceniano efekt 3-miesięcznej terapii octanem uliprystalu na mięśniaki macicy.

Do badania zakwalifikowano 56 pacjentek w wieku 29 - 47 lat z objawowymi mięśniakami macicy, które oczekiwały na leczenie operacyjne. U wszystkich pacjentek przed planowanym leczeniem operacyjnym zastosowano 3-miesięczną terapię octanem uliprystalu (5 mg/dzień). Średnia objętość dominującego mięśniaka przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 216,0 cm<sup>3</sup> (38,4 - 768,2 cm<sup>3</sup>), a średnie stężenie hemoglobiny 10,1 g/dl (6,8 - 12,9 g/dl).

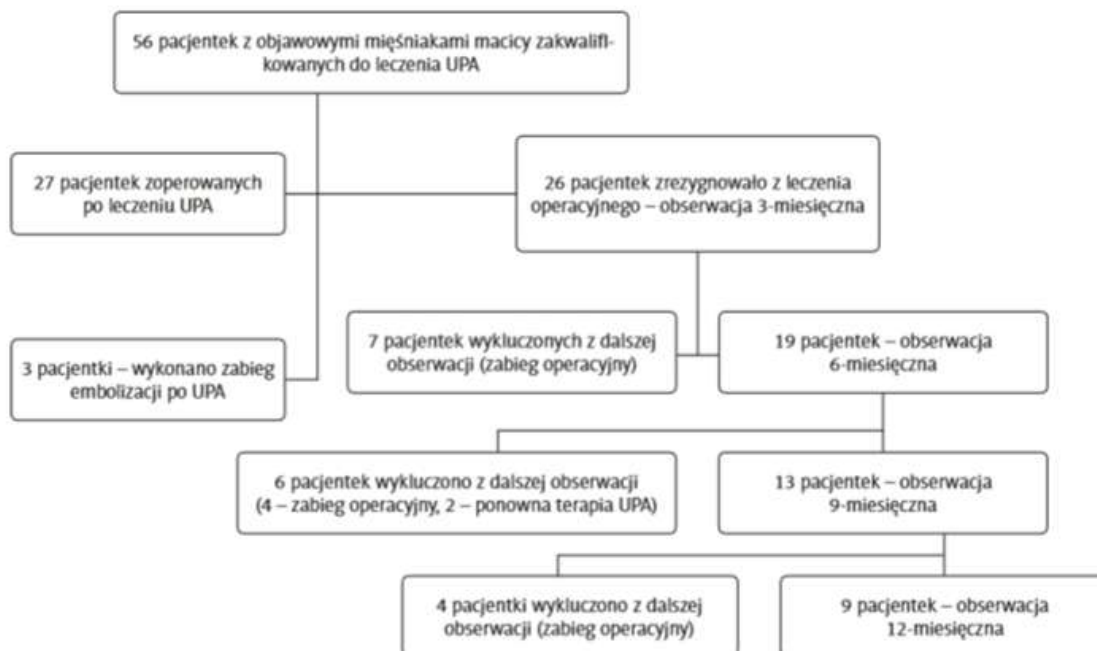
Pacjentki, które nie zdecydowały się na zabieg obserwowano przez następne 9 miesięcy, prowadząc w 3-miesięcznych odstępach ultrasonograficzny pomiar objętości dominującego mięśniaka oraz ocenę kliniczną pacjentek.

Po 3-miesięcznym okresie stosowania octanu uliprystalu średnia objętość mięśniaka dominującego wynosiła 117,6 cm<sup>3</sup> (12,6 - 668,0 cm<sup>3</sup>), a średni spadek objętości wyniósł 45,6%. Po 3 miesiącach terapii octanem uliprystalu u 43 leczonych pacjentek (77%) uzyskano całkowite zahamowanie krwawienia miesięczkowego. Objawy bólowe związane z obecnością mięśniaków utrzymywały się nadal u 4 pacjentek (spadek o 64%). Średnie stężenie hemoglobiny po 3-miesięcznym leczeniu octanem uliprystalu wzrosło do wartości 12,6 g/dl (10,1 - 14,8 g/dl). Na Ryc. 8 przedstawiono przebieg całego badania. Po 3-miesięcznej terapii octanem uliprystalu 26 pacjentek zrezygnowało z leczenia operacyjnego, uzasadniając swoją decyzję całkowitym ustąpieniem objawów klinicznych mięśniaków. Najczęstszym powodem wykluczenia z dalszej obserwacji było ponowne pojawienie się dolegliwości związanych z mięśniakami macicy. Pacjentki te zostały poddane zabiegom usunięcia mięśniaków za wyjątkiem dwóch kobiet, które powtórzyły leczenie octanem uliprystalu. Na Ryc. 9 przedstawiono zmianę liczby pacjentek w czasie trwania badania. Na Ryc. 10 przedstawiono zmiany objętości mięśniaka dominującego u pacjentek poddanych obserwacji. U 9 kobiet, które ukończyły całe badanie zaobserwo-

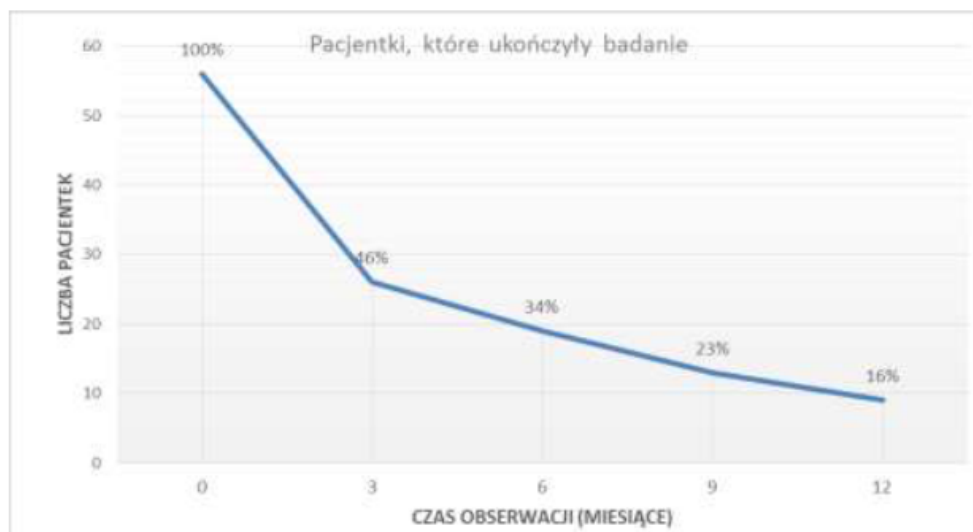


wano długotrwały wpływ octanu uliprystalu na redukcję objętości dominującego mięśniaka macicy.

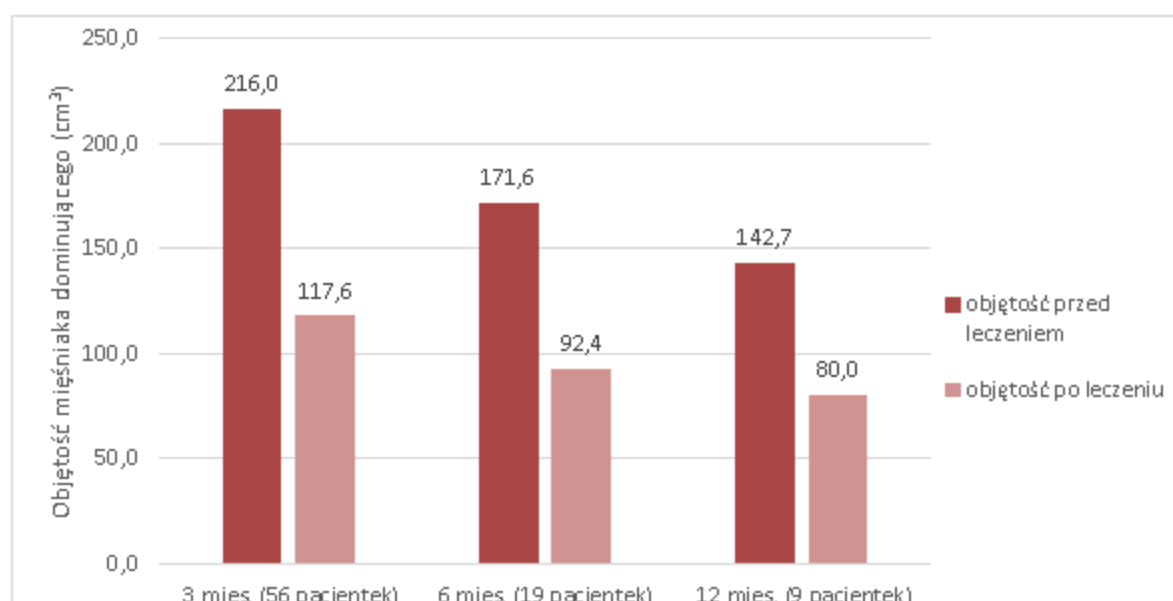
Ryc. 8. Schemat badania



Ryc. 9. Procent pacjentek, które ukończyły badanie.



**Ryc. 10. Zmiany objętości mięśniaka dominującego podczas badania.**

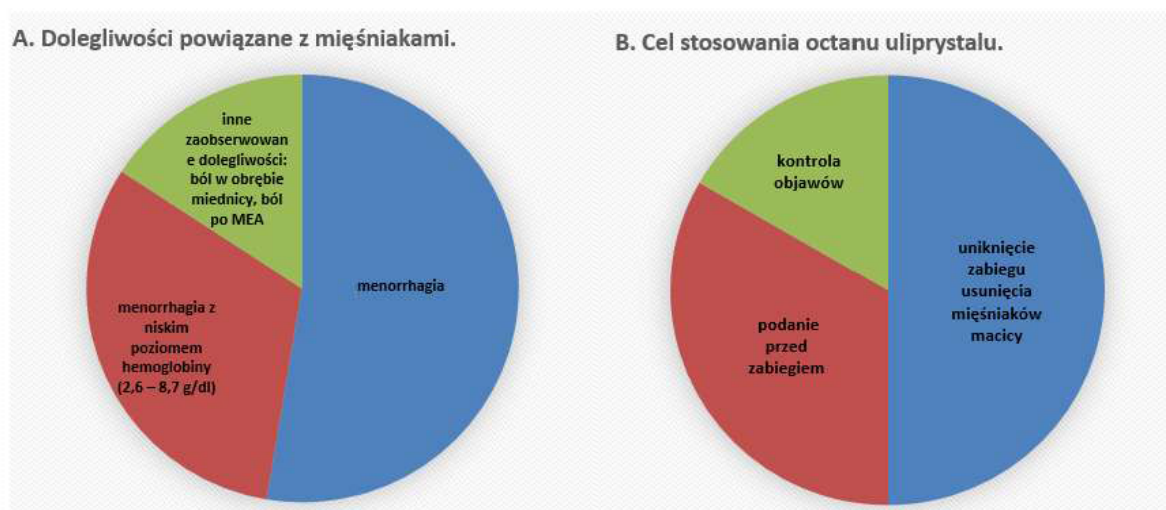


#### 6.4.2 Wielka Brytania

Dane potwierdzające skuteczność octanu uliprystalu (Esmya®) w przedoperacyjnym leczeniu mięśniaków macicy zostały przedstawione przez Haynesa i Asmussena na konferencji w 2013 roku.<sup>11</sup>

Wyniki przedstawiono na podstawie danych zebranych od 18 pacjentek leczonych w Derriford Hospital. Na Ryc. 11 (Wykres A) przedstawiono najczęściej występujące dolegliwości powiązane z mięśniakami macicy u kobiet włączonych do badania. Najczęściej zaobserwowano: *menorrhagia*, czyli obfite, przedłużające się krwawienia miesięczne, którym często towarzyszył niski poziom hemoglobiny: 2,6 – 8,7 g/dl. Inne zaobserwowane dolegliwości to ból w obrębie miednicy, ból po MEA (ablacja endometrium mikrofalami) oraz krwawienie po resekcji mięśniaków macicy.

**Ryc. 11. Wykresy przedstawiające dolegliwości powiązane z mięśniakami oraz cel stosowania octanu uliprystalu.**



Wyniki przedstawione przez autorów:

- u 6 pacjentek czekających na zabieg usunięcia mięśniaków macicy octan uliprystalu wpłynął na podwyższenie poziomu hemoglobiny,
- 1 pacjentka została poddana histerektomii przezpochwowej zamiast histerektomii przez powłoki brzuszne (z powodu zmniejszenia objętości mięśniaków),
- 9 pacjentek odmówiło poddania się zabiegowi usunięcia mięśniaków, octan uliprystalu wpłynął na kontrolę objawów mięśniaków; 3 pacjentki zgłosiły zmniejszenie objawów towarzyszących mięśniakom oraz u tych pacjentek zaobserwowano znaczące zmniejszenie objętości mięśniaków,
- pacjentkom z bólem w obrębie miednicy, z cyklicznym bólem występującym po MEA oraz krwawieniem po usunięciu mięśniaków został podany octan uliprystalu w celu leczenia objawów,
- tylko 2 pacjentki zgłaszały umiarkowane uderzenia gorąca.

Na Ryc. 11 (Wykres B) przedstawiono główne cele leczenia octanem uliprystalu: uniknięcie zabiegu usunięcia mięśniaków macicy; podanie przed zabiegiem oraz kontrolę objawów.

Wnioski autorów:

- pomimo, że 10 pacjentek nadal przyjmowało lek w trakcie prezentacji, dotychczasowe wyniki sugerują, że octan uliprystalu ma potencjał w redukcji objętości mięśniaków, wpływa na polepszenie bezpieczeństwa podczas operacji usunięcia mięśniaków, pozwala uniknąć operacji z minimalnymi efektami ubocznymi,
- octan uliprystalu może zostać użyty nie tylko w leczeniu przedoperacyjnym ale również w leczeniu objawów mięśniaków macicy oraz może być stosowany w celu uniknięcia operacji.

### 6.4.3 Holandia

Podobne wyniki przedstawiające skuteczność octanu uliprystalu zostały przedstawione przez Schoot<sup>12</sup> w 2013 roku. Wyniki przedstawiono dla kobiet z obfitymi, przedłużającymi krwawieniami miesięcznymi (*menorrhagia*), przed i podczas zabiegu histeroskopii.

Po 13-tygodniowej terapii octanem uliprystalu zaobserwowano znaczące zmniejszenie krwawienia związanego z mięśniakami oraz redukcję objętości mięśniaków macicy. Obie stosowane dawki leku (5 oraz 10 mg) były równie skuteczne jak leuprorelina (podawana raz na miesiąc) w hamowaniu krwawienia. Znacząco mniejsza liczba kobiet przyjmujących octan uliprystalu skarżyła się na uderzenia gorąca.

Redukcję objętości mięśniaków macicy zaobserwowano u 17 na 18 obserwowanych kobiet (redukcja w przedziale: 22 - 67%). U 12 kobiet, które poddały się zabiegowi usunięcia mięśniaków, po rozpoczęciu przyjmowania octanu uliprystalu szybko pojawiła się *amenorrhea* (u 5 kobiet *hypomenorrhea*- skąpe miesiączki).

Usunięcie mięśniaków macicy było trudniejsze u pacjentek z mięśniakami, które nie zmniejszyły swojej objętości. Korzystne przedoperacyjne efekty octanu uliprystalu zostały potwierdzone (wpływ na krwawienie oraz objętość mięśniaków). Zaobserwowane zostały umiarkowane efekty niepożądane.

Przedstawione powyżej publikacje potwierdzają korzystny wpływ oraz bezpieczeństwo octanu uliprystalu w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy.

W tabeli poniżej przedstawiono trwające lub zaplanowane badania oceniające trwałą skuteczność i bezpieczeństwo długoterminowej terapii octanem uliprystalu (Tab. 57).

**Tab. 57. Trwające i zaplanowane badania dotyczące skuteczności octanu uliprystalu.**

Ba d a n i e	C e l	C z a s t r w a n i a
PEARL IV <sup>13</sup>	ocena trwałej skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowej terapii octanu uliprystalu w dawkach 5 lub 10 mg na krwawienie z macicy, wielkości mięśniaków, ocenę bólu i jakości życia	18 miesięcy
PREMYA <sup>14</sup>	charakterystyka i opis terapii z użyciem Esmya, ocena bezpieczeństwa i skuteczności oraz jakości życia badanej populacji	15 miesięcy
NCT02147197 <sup>15</sup>	ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) octanu uliprystalu nad placebo w leczeniu krwawień spowodowanych mięśniakami macicy	bd

## **7 WNIOSKI**

Na podstawie przedstawionych badań wykazano skuteczność octanu uliprystalu w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy.

Octan uliprystalu okazał się bardziej skuteczny od placebo pod względem wszystkich raportowanych punktów końcowych. Znacząco wpłynął na redukcję krwawienia oraz na redukcję objętości mięśniaków. Skuteczność octanu uliprystalu przełożyła się na poprawę jakości życia pacjentek oraz na zmniejszenie poziomu bólu. Octan uliprystalu jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Nie wykazano istotnej różnicy w bezpieczeństwie pomiędzy grupą octanu uliprystalu a grupą placebo dla dowolnego raportowanego zdarzenia niepożądanego.

W porównaniu z leuproreliną wykazano, że octan uliprystalu jest równie skuteczny w redukcji krwawienia. Korzystny i długotrwały efekt octanu uliprystalu na redukcję objętości trzech największych mięśniaków macicy obserwowano przez cały 6-miesięczny okres obserwacji.

Terapia octanem uliprystalu i leuproreliną wykazały podobieństwo pod względem redukcji bólu powiązanego z mięśniakami oraz poprawy jakości życia pacjentek. Odsetek pacjentek zgłaszających uderzenia gorąca (od umiarkowanych do silnych) był znacząco mniejszy w grupie otrzymującej octan uliprystalu niż w grupie otrzymującej leuprorelinę.

Na podstawie badania PEARL III można stwierdzić że terapia octanem uliprystalu przedłużona o jeden cykl korzystnie wpływa na skuteczność leczenia powodując dalszą redukcję krwawienia oraz objętości mięśniaków i macicy, nie powodując przy tym zwiększenia częstotliwości zdarzeń niepożądanych.

Przedstawione dodatkowe informacje potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania octanu uliprystalu w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy.

## 8 ANEKS

### 8.1 Strategie wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu

Tab. 58. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu przeprowadzona w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 13.05.2014 r.

1.	"ulipristal acetate" [Supplementary Concept]	56
2.	"ulipristal acetate" [tw]	104
3.	"Ella" [tw]	195
4.	"EllaOne" [tw]	7
5.	"Esmya" [tw]	2
6.	"CDB-2914" [tw]	40
7.	"CDB2914" [tw]	2
8.	"PGL 4001" [tw]	0
9.	"PGL4001" [tw]	0
10.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	333
11.	"Leiomyoma" [MeSH]	16873
12.	"Leiomyoma*" [tw]	17601
13.	"Myoma" [MeSH]	2093
14.	"Myoma*" [tw]	3680
15.	"Fibroid Tumor*" [tw]	36
16.	"Fibromyoma*" [tw]	453
17.	"Fibroid*" [tw]	2175
18.	"Fibroid Uterus" [tw]	116
19.	"Uterine Fibroma*" [tw]	138

20.	"Uterine Fibroid*" [tw]	602
21.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	22395
22.	#10 AND #21	42

**Tab. 59. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa octanu ulipristalu przeprowadzona w bazie EMBASE na dzień 13.05.2014 r.**

1.	'ulipristal acetate'/syn	430
2.	'ulipristal acetate'/exp	423
3.	'Ella'/exp	3326
4.	'EllaOne'/exp	408
5.	'Esmya'/exp	407
6.	'CDB-2914'/exp	414
7.	'CDB2914'/exp	407
8.	'PGL 4001'/exp	2
9.	'PGL4001'/exp	2
10.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	3724
11.	"Leiomyoma'/syn	17587
12.	"Leiomyoma'/exp	17280
13.	'Myoma'/syn	13485
14.	'Myoma'/exp	13485
15.	'Fibroid Tumor'/exp	63
16.	'Fibromyoma'/exp	14237
17.	"Fibroid'/exp	3509
18.	"Fibroid Uterus'/exp	252
19.	"Uterine Fibroma'/exp	163

20.	"Uterine Fibroid"/exp	9974
21.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	28423
22.	#10 AND #21	137
23.	#22 AND [embase]/lim	132

**Tab. 60. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa octanu ulipristalu przeprowadzona w bazie Cochrane na dzień 13.05.2014 r.**

1.	(ulipristal acetate):ti,ab,kw	18
2.	(Ella):ti,ab,kw	5
3.	(EllaOne):ti,ab,kw	0
4.	(Esmya):ti,ab,kw	1
5.	{CDB-2914}:ti,ab,kw	9
6.	{CDB2914}:ti,ab,kw	0
7.	{PGL 4001}:ti,ab,kw	0
8.	{PGL4001}:ti,ab,kw	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	30
10.	MeSH descriptor [Leiomyoma]: explode all trees	457
11.	(Leiomyoma):ti,ab,kw	475
12.	MeSH descriptor [Myoma]: explode all trees	17
13.	(Myoma):ti,ab,kw	222
14.	(Fibroid Tumor):ti,ab,kw	26
15.	(Fibromyoma):ti,ab,kw	3
16.	(Fibroid):ti,ab,kw	142
17.	(Fibroid Uterus):ti,ab,kw	54



18.	(Uterine Fibroma):ti,ab,kw	7
19.	(Uterine Fibroid):ti,ab,kw	116
20.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	644
21.	#9 AND #20	8
22.	#21 in Cochrane Reviews	0
23.	#21 in Other Reviews	0
24.	#21 in Clinical Trials	7
25.	#21 in Methods Studies	0
26.	#21 in Technology Assessments	0
27.	#21 in Economic Evaluations	1

## 8.2 Lista randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Po dtyp badania*
PEARLI	Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. <i>New England journal of medicine</i> 2012; 366:409-420.	IIA
PEARLII	Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro F et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. <i>N Engl J Med</i> 2012; 366(5):421-432.	IIA
*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych, Tab. 3		

### **8.3 Lista badań wtórnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego**

<b>Kod badania</b>	<b>Przypis piśmienniczy</b>	<b>Podtyp badania*</b>
CADTH 2013	CDR Clinical Review Report for Fibrisal	IB
*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych, Tab. 3		

---

#### 8.4 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych i wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Przyczyna odrzucenia
Levens 2008 <sup>16</sup>	niezarejestrowana dawka octanu uliprystalu
Nieman 2011 <sup>17</sup>	niezarejestrowana dawka octanu uliprystalu

## 8.5 Lista badań włączonych do dyskusji

Kod badania	Przypis piśmienniczy
PEARL III	Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser BC Barlow DH, Palacios S, Donnez O, Bestel E, Osterloh I, Loumaye E; for the PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. <a href="http://www.fertstert.org/article/S0015-0282%2814%2900146-0/pdf">http://www.fertstert.org/article/S0015-0282%2814%2900146-0/pdf</a>
Woźniak 2014	Woźniak S, Szkodziak P, Czuczwar P, Woźniakowska E, Paszkowski M, Milart P, Paszkowski T. Efekt leczenia objawowych mięśniaków macicy przy użyciu octanu ulipristalu w obserwacji 12-miesięcznej. <i>Przegląd Menopauzalny</i> 2014; 18(1):1-4
Haynes, Asmussen 2013	The clinical use of ulipristal acetate in the treatment of fibroids; <a href="http://epostersonline.s3.amazonaws.com/rcog2013/rcog2013.4b90324.NORMAL.pdf">http://epostersonline.s3.amazonaws.com/rcog2013/rcog2013.4b90324.NORMAL.pdf</a> [dostęp 02.06.2014]
Schoot 2013	Schoot B, Thurkow A, Emanuel M-H, Bas V. First preliminary clinical experience with ulipristal acetate (Esmya®) in hysteroscopic surgery of dutch menorrhagic women. <i>Gynecological Surgery</i> 2013; 10 (SUPPL. 1): 1 –151

## 8.6 Formularz ekstrakcji danych z randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu (forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Bada- nie	Liczba i lokaliza- cja ośrodków	Liczeb- ność populacji	Czas obser- wacji	Popula- cja	Rodzaj inter- wencji (N)	Porówna- nie (N)	Odsetek pacjen- tów, którzy nie ukończy- li bada- nia, n (%)	Me to- da bada- nia	Uwa- gi

Ba- danie	Me to da ran- domi- zacji	Skala Jadad				Podo- bień- stwo grup w mo- mencie ran- domi- zacji	Pod- typ bada- nia wg Wy- tycz- nych AOT M	Hipo- teza ze- rowa	Typ anali- zy	Udzi- ał spon- sora	Uwa- gi
		Ran- domi- zacja	Me- to da po- dwój nie śle- pej pró- by	Opis pacjen- tów, którzy wycofali się lub zostali wyklu- czeni z bada nia	Punk- tacja suma- rycz- na wg Jada d						

Bada n i e	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Charakterystyka	Bada n i e I		Bada n i e II	
	Interwencja 1	Interwencja 2	Interwencja 1	Interwencja 2

<b>Badanie</b>	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe</b>			<b>Drugorzędowe punkty końcowe</b>

Punkt końcowy	Interwencja 1			Interwencja 2			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			

Punkt końcowy	Interwencja 1			Interwencja 2			p	Różnica (95% CI)
	zmiana, mediana	zakres	N	zmiana, mediana	zakres	N		

Punkt końcowy	Interwencja 1			Interwencja 2			p	MD (95% CI)
	zmiana, średnia	SD	N	zmiana, średnia	SD	N		

Zdarzenie niepożądane	Interwencja 1			Interwencja 2			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			

Zabieg	Interwencja 1			Interwencja 2		
	n	N	%	n	N	%

## 8.7 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie Jadad 1996.2



## 8.8 Kwestionariusze oceny bólu i jakości życia

### 8.8.1 Kwestionariusz SF - MPQ (Short Form of the McGill Pain Questionnaire)<sup>18</sup>

Kwestionariusz został opracowany w celu oceny ilościowej i jakościowej doznań bólowych. Dostarcza cennych informacji na temat sensorycznych, emocjonalnych i ewaluacyjnych wymiarów doświadczania bólu. Jest kwestionariuszem wielowymiarowym, umożliwiającą całościową ocenę stanu pacjenta z uwzględnieniem elementów funkcjonowania psychicznego. Jest jednym z najczęściej stosowanych kwestionariuszy w ocenie bólu. Określenia od 1 do 11 opisują sensoryczne doświadczenia bólu, natomiast określenia od 12 do 15 przedstawiają wymiar emocjonalny (Ryc. 12). Każdy deskryptor w rankingu ma skalę intensywności bólu: 0 = brak bólu, 1 = łagodny, 2 = umiarkowany, 3 = ostry. W celu otrzymania wyniku należy zsumować poszczególne wartości. Wyniki mieszczą się w przedziale 0 - 45, wyższe wyniki wskazują na ostry ból.

Ryc. 12. Kwestionariusz SF-MPQ wykorzystany do oceny bólu w badaniach PEARL I oraz PEARL II.

**SHORT-FORM MCGILL PAIN QUESTIONNAIRE**  
RONALD MELZACK

PATIENT'S NAME: \_\_\_\_\_ DATE: \_\_\_\_\_

	NONE	MILD	MODERATE	SEVERE
THROBBING	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
SHOOTING	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
STABBING	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
SHARP	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
CRAMPING	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
GNAWING	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
HOT-BURNING	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
ACHING	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
HEAVY	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
TENDER	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
SPLITTING	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
TIRING-EXHAUSTING	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
SICKENING	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
FEARFUL	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____
PUNISHING-CRUEL	0) _____	1) _____	2) _____	3) _____

NO PAIN |-----| WORST POSSIBLE PAIN

### 8.8.2 Wizualna skala analogowa (VAS)<sup>19</sup>

Wizualna skala analogowa oceny bólu jest wiarygodnym narzędziem umożliwiającym określenie nasilenia bólu. Cyklicznie powtarzane pomiary intensywności bólu za pomocą skali VAS umożliwiają ocenę skuteczności leczenia przeciwbólowego.

Skala ma postać linijki o długości 10 cm (Ryc. 13). Pacjent wskazuje nasilenie bólu od 0 (zupełny brak bólu) do 100 (najsilniejszy wyobrażalny ból). Stosuje się również zmodyfikowane skale zawierające na skrajnych biegunach rysunki twarzy – uśmiechniętej (brak bólu) i wykrzywionej grymasem bólu (najsilniejszy ból) lub opatrzone dodatkowo słownymi określeniami bólu pod osią graficzną (graficzna skala opisowa).

Ryc. 13. Przykładowa linijka używana podczas oceny bólu w skali VAS.



### 8.8.3 Uterine Fibroids Questionnaire

Pomiar dyskomfortu związany z mięśniakami macicy został określony na podstawie kwestionariusza opracowanego przez sponsora badania PEARL I z wykorzystaniem pytań z innych zatwierdzonych kwestionariuszy. Opracowanie własnego kwestionariusza przez autorów badania było spowodowane brakiem odpowiednich formularzy oceniających jakość życia związaną z mięśniakami macicy.

Opracowany kwestionariusz oceniał 7 punktów: krwawienie, ucisk w podbrzuszu, częstotliwość oddawania moczu, codzienną aktywność, zmęczenie, samopoczucie oraz aktywność seksualną. Wyniki zawierały się w przedziale od 0 do 28, przy czym wyższe wartości wskazują na większy dyskomfort.

### 8.8.4 Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life<sup>20</sup>

Kwestionariusz został zaprojektowany do oceny objawów oraz jakości życia kobiet z mięśniakami macicy, składa się z dwóch części:

- ocena objawów choroby (*Symptom Severity*) składająca się z 8 pytań,
- ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (*Health-Related Quality of Life*) składająca się z 29 pytań.

W HRQL jakość życia oceniana jest na podstawie pytań zebranych w sześć podskal: niepokój, aktywność, energia/samopoczucie, kontrola, samoświadomość i funkcje seksual-

nych. Uczestnicy są instruowani, aby wziąć pod uwagę ostatnie 3 miesiące podczas oceny poszczególnych punktów. Każdemu z pytań można przydzielić od 1 do 5 punktów<sup>21</sup>.

**Tab. 61. Sposób przyznawania punktów i oceny UFS-QoL**

Skala	Nr pytań	Najniższy; najwyższy możliwy wynik	Możliwa różnica pomiędzy wynikami
<b>Symptom Severity</b>	1 - 8	8; 40	32
<b>HRQL</b>			
niepokój	9, 15, 22, 28, 32	5; 25	20
aktywność	10, 11, 13, 19, 20, 27, 29	7; 35	28
energia/samopoczucie	12, 17, 23, 24, 25, 31, 35	7; 35	28
kontrola	14, 16, 26, 30, 34	5; 25	20
samoświadomość	18, 21, 33	3; 15	12
funkcje seksualne	36, 37	2; 10	8
<b>suma HRQL</b>	<b>9 - 37</b>	<b>29; 145</b>	<b>116</b>

Po obliczeniu wartości dla poszczególnych punktów (Tab. 61) należy przeliczyć wartości przy użyciu odpowiednich wzorów:

- dla nasilenia objawów:

$$\frac{(\text{obliczony wynik} - \text{najniższy możliwy wynik})}{\text{możliwa różnica pomiędzy wynikami}} \times 100$$

- dla jakości życia (HRQL):

$$\frac{(\text{najwyższy możliwy wynik} - \text{obliczony wynik})}{\text{możliwa różnica pomiędzy wynikami}} \times 100$$

Wartości dla obu wyliczanych wartości mieszczą się w przedziale od 0 do 100, przy czym im większa wyliczona wartość dla objawów choroby tym objawy są silniejsze. W przypadku HRQL im wyższy wynik zostanie osiągnięty tym jest lepsza jakość życia pacjentki.

## 8.9 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 13.05.2014.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego 1
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego 1
przeгляд systematyczny badań pierwotnych	Strategia wyszukiwania badań w rozdziałach: 3.1, 8.1. Wyniki wyszukiwania badań w rozdziale 4.2.
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2.
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1.
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1.
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1.
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	Technologią opcjonalną refundowaną w przedoperacyjnym leczeniu mięśniaków macicy jest terapia leuproreliną.
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2.1 i 0.
opis kwereń przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1.
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Ryc. 1.
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3.
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.2.4., 4.2.5
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 6.2.3
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Rozdział 4.2.4

## **9 SPIS TABEL**

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	17
Tab. 2. Kryteria selekcji randomizowanych badań klinicznych octanu uliprystalu do przeglądu systematycznego. ....	19
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytocznych Przyrowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	21
Tab. 4. Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych i metaanaliz - dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy.....	24
Tab. 5. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy.....	28
Tab. 6. Ocena jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	29
Tab. 7. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia w randomizowanych badaniach klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy.....	30
Tab. 8. Charakterystyka populacji w badaniach zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy.....	32
Tab. 9. Zestawienie punktów końcowych badań randomizowanych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu w leczeniu mięśniaków macicy.....	36
Tab. 10. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo: procent pacjentek ze zredukowanym krwawieniem (PBAC < 75). ....	38
Tab. 11. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo: redukcja krwawienia z macicy na podstawie wyniku wg skali PBAC.....	38
Tab. 12. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo w fazie przedłużonej: redukcja krwawienia na podstawie wyniku wg skali PBAC.....	39
Tab. 13. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo: wtórny brak miesiączki.....	39
Tab. 14. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo: procentowa zmiana całkowitej objętości mięśniaków macicy.....	40
Tab. 15. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo w fazie przedłużonej: procentowa zmiana całkowitej objętości mięśniaków macicy.....	40
Tab. 16. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo: liczba pacjentek ze zmniejszoną objętością mięśniaków macicy o co najmniej 25%.....	41
Tab. 17. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo: liczba pacjentek ze zmniejszoną objętością macicy o co najmniej 25%. ....	41
Tab. 18. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo: zmiany poziomu hemoglobiny i hematokrytu. ....	41
Tab. 19. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo: liczba pacjentek z poziomem hemoglobiny powyżej 12 g/dl oraz hematokrytem wyższym niż 36%. ....	42

Tab. 20. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo: ocena poziomu bólu wg <i>Short Form of the McGill Pain Questionnaire</i> oraz wg skali VAS. ....	42
Tab. 21. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo w fazie przedłużonej; ocena poziomu bólu wg <i>Short Form of the McGill Pain Questionnaire</i> oraz wg skali VAS. ....	42
Tab. 22. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo: ocena jakości życia wg <i>Measurement of discomfort Questionnaire</i> . ....	43
Tab. 23. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z placebo w fazie przedłużonej; ocena jakości życia wg <i>Measurement of discomfort Questionnaire</i> . ....	43
Tab. 37. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu PEARL I. ....	44
Tab. 38. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu PEARL I. ....	45
Tab. 39. Średnia grubość endometrium u kobiet uczestniczących w badaniu PEARL I. ....	46
Tab. 45. Rodzaj oraz liczba zabiegów przeprowadzonych po zakończeniu 13 tygodnia badania PEARL I. ....	47
Tab. 24. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną; liczba kobiet ze zredukowanym krwawieniem z macicy. ....	47
Tab. 25. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną; redukcja krwawienia z macicy na podstawie wyniku skali PBAC. ....	48
Tab. 26. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną w fazie przedłużonej; redukcja krwawienia na podstawie wyniku skali PBAC. ....	48
Tab. 27. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną; wtórny brak miesiączki (PBAC ≤ 2). ....	49
Tab. 28. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną; procentowa zmiana objętości trzech największych mięśniaków macicy. ....	49
Tab. 29. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną w fazie przedłużonej; procentowa zmiana objętości trzech największych mięśniaków macicy. ....	49
Tab. 30. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną; procentowe zmiany objętości macicy. ....	50
Tab. 31. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną w fazie przedłużonej; procentowe zmiany objętości macicy. ....	51
Tab. 32. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną; poziom hemoglobiny. ....	51
Tab. 33. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną; ocena bólu wg <i>Short-Form McGill Pain Questionnaire</i> oraz wg skali VAS. ....	51
Tab. 34. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną w fazie przedłużonej; ocena bólu wg <i>Short-Form McGill Pain Questionnaire</i> oraz wg skali VAS. ....	52
Tab. 35. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną; ocena jakości życia wg kwestionariusza <i>Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life</i> . ....	52
Tab. 36. Porównanie skuteczności octanu uliprystalu z leuproreliną w fazie przedłużonej; ocena jakości życia wg kwestionariusza <i>Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life</i> . ....	53
Tab. 40. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu PEARL II. ....	54
Tab. 41. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu PEARL II. ....	56
Tab. 42. Poziom estradiolu w surowicy pacjentek biorących udział w badaniu PEARL II. ....	57
Tab. 43. Uderzenia gorąca (od umiarkowanych do ciężkich) u kobiet biorących udział w badaniu PEARL II. ....	58
Tab. 44. Średnia grubość endometrium kobiet po zakończeniu fazy zaślepionej badania PEARL II. ....	58
Tab. 46. Rodzaj oraz operacji przeprowadzonych po zakończeniu badania PEARL II. ....	59

Tab. 47. Charakterystyka populacji biorącej udział w badaniu PEARL III.....	65
Tab. 48. Zestawienie punktów końcowych badania PEARL III.....	66
Tab. 49. Liczba pacjentek z wtórnym brakiem miesiączki. ....	68
Tab. 50. Redukcja krwawienia na podstawie wyniku PBAC oraz czas potrzebny do ponownego wystąpienia miesiączki w badaniu PEARL III.....	68
Tab. 51. Procentowe zmiany objętości trzech największych mięśniaków w badaniu PEARL III.....	68
Tab. 52. Procentowe zmiany objętości macicy w badaniu PEARL III.....	69
Tab. 53. Ocena bólu wg <i>Short-Form McGill Pain Questionnaire</i> oraz wg skali VAS w badaniu PEARL III.....	69
Tab. 54. Ocena jakości życia kobiet biorących udział w badaniu PEARL III.....	69
Tab. 55. Zdarzenia niepożądane w badaniu PEARL III.....	70
Tab. 56. Ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniu PEARL III. ....	71
Tab. 57. Trwające i zaplanowane badania dotyczące skuteczności octanu uliprystalu. ....	76
Tab. 58. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu przeprowadzona w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 13.05.2014 r. ....	78
Tab. 59. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu przeprowadzona w bazie EMBASE na dzień 13.05.2014 r. ....	79
Tab. 60. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa octanu uliprystalu przeprowadzona w bazie Cochrane na dzień 13.05.2014 r.....	80
Tab. 61. Sposób przyznawania punktów i oceny UFS-QoL.....	91

## 10 SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa octanu uliprystalu w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy (diagram PRISMA).....	26
Ryc. 2. Tabela do oznaczenia wyniku PBAC.....	37
Ryc. 3. Wykresy przedstawiające czas potrzebny do: A - redukcji krwawienia (PBAC <75] oraz B - do wtórnego braku miesiączki (źródło: badanie PEARL I). <sup>4</sup> .....	39
Ryc. 4. Krzywe Kaplana - Meiera przedstawiające czas potrzebny do: A - redukcji krwawienia (PBAC <75] oraz B - do wtórnego braku miesiączki (źródło: badanie PEARL II). <sup>5</sup> .....	48
Ryc. 5. Wykres zmian objętości trzech największych mięśniaków u pacjentek, które nie poddały się operacji usunięcia mięśniaków macicy po zakończeniu badania (źródło: suplement badania PEARL II). <sup>5</sup> .....	50
Ryc. 6. Schemat badania PEAR III wraz z fazą przedłużoną. <sup>7</sup> .....	65
Ryc. 7. Czas potrzebny do wywołania wtórnego braku miesiączki u kobiet otrzymujących octan uliprystalu w badaniu PEARL III (źródło: publikacja badania PEARL III). <sup>7</sup> .....	67
Ryc. 8. Schemat badania.....	73
Ryc. 9. Procent pacjentek, które ukończyły badanie.....	73
Ryc. 10. Zmiany objętości mięśniaka dominującego podczas badania.....	74
Ryc. 11. Wykresy przedstawiające dolegliwości powiązane z mięśniakami oraz cel stosowania octanu uliprystalu.....	75
Ryc. 12. Kwestionariusz SF-MPQ wykorzystany do oceny bólu w badaniach PEARL I oraz PEARL II.....	89
Ryc. 13. Przykładowa linijka używana podczas oceny bólu w skali VAS.....	90



## 11 PIŚMIENNICTWO

---

- 1 [REDACTED] Octan uliprystalu (Esmya®) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2014.
- 2 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- 3 [http://www.cadth.ca/media/cdr/clinical/SR0326\\_Fibristal\\_CL\\_Report\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/clinical/SR0326_Fibristal_CL_Report_e.pdf) [dostęp 23.05.2014]
- 4 Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugocsai G, Mara M, Jilla MP, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery, *N Engl J Med* 2012;366:409-20.
- 5 Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, Nouri K, Selvaggi L, Sadowski K, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E. Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids, *N Engl J Med* 2012;366:421-32.
- 6 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
- 7 Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser BC Barlow DH, Palacios S, Donnez O, Bestel E, Osterloh I, Loumaye E; for the PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. <http://www.fertstert.org/article/S0015-0282%2814%2900146-0/pdf> [dostęp 02.06.2014]
- 8 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002041/WC500124089.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002041/WC500124089.pdf) [dostęp 28.05.2014]
- 9 [http://www.gedeonrichter.pl/gedeonrichter/dane/komunikaty/Richter\\_20140127.pdf](http://www.gedeonrichter.pl/gedeonrichter/dane/komunikaty/Richter_20140127.pdf) [dostęp 28.05.2014]
- 10 Woźniak S, Szkodziak P, Czuczwar P, Woźniakowska E, Paszkowski M, Milart P, Paszkowski T. Efekt leczenia objawowych mięśniaków macicy przy użyciu octanu uliprystalu w obserwacji 12-miesięcznej. *Przegląd Menopauzalny* 2014; 18(1):1-4.
- 11 <http://epostersonline.s3.amazonaws.com/rcog2013/rcog2013.4b90324.NORMAL.pdf> [dostęp 02.06.2014]
- 12 Schoot B, Thurkow A, Emanuel M-H, Bas V. First preliminary clinical experience with ulipristal acetate (Esmya®) in hysteroscopic surgery of dutch menorrhagic women. *Gynecological Surgery* 2013; 10 (SUPPL. 1): 1 –151.
- 13 <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01629563?term=Long-term+treatment+of+uterine+fibroids+with+ulipristal+acetate&rank=1&view=record> [dostęp 03.06.2014]

<sup>14</sup> <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01635452?view=record> [dostęp 03.06.2014]

<sup>15</sup> <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02147197?term=Ulipristal&rank=3> [dostęp 03.06.2014]

<sup>16</sup> Levens ED, Potlog-Nahari C, Armstrong AY, Wesley R, Premkumar A, Blithe DL, Blocker W, Nieman LK. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;111(5):1129-36.

<sup>17</sup> Nieman LK, Blocker W, Nansel T, Mahoney S, Reynolds J, Blithe D, et al. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study. *Fertil Steril* 2011;95(2):767-72.

<sup>18</sup> Melzack R, The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987, 30:191-197.

<sup>19</sup> <http://www.mp.pl/bol/bol/ostry/show.html?id=72858> [dostęp 19.05.2014]

<sup>20</sup> Spies JB, Coyne K, Guaou N, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM, The UFS-QOL, a New Disease-Specific Symptom and Health-Related Quality of Life Questionnaire for Leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2002, 99:290-300.

<sup>21</sup> <http://dukefertilitycenter.org/wp-content/uploads/uterine-fibroid-symptom-questionnaire-mb-092108.pdf> [dostęp 19.05.2014]